

平成12年度国立医薬品食品衛生研究所 業務報告にあたって

所 長 首 藤 紘 一

国立衛生試験所は医薬品医療機器審査センターの設置を契機に、平成9年7月に国立医薬品食品衛生研究所と名称を変更した。本研究所は従来から行政に密着した業務に多大な力を注いできている。そのなかにあつての名称変更には、試験業務に加えて研究業務の実績が評価されたことであるとともに、研究業務の一層の充実強化の必要性がここに込められていると考える。医薬品、食品、化学物質の品質や安全性という国民衛生を支える研究を先導的に牽引する高度な研究が求められているのである。

名称変更の後この3年余の間には多数の特記すべき問題に対処してきた。たとえば、O157大腸菌による食品の汚染や未承認遺伝子組み換え食品の混入問題があり、本研究所はこれらの突然の事態に対して適切な対応ができたと思つている。医薬品に関してはICH（日米欧医薬品承認審査ハーモニゼーション国際会議）の場合において、我が国が欧米諸国と同じ水準をもって技術的な取り組みができたのは本研究所あつてのことである。急速な進展のみられる遺伝子治療薬、組織や細胞を利用した医薬品などの品質や安全性に関わる研究に対しても世界の水準に伍した理解と判断をもって対応できている。

本研究所がこれらの社会的で行政に関わる事柄に科学的な対応が可能であるのは、本研究所が品質や安全性に関わる単なる日常業務のみを行なう試験だけを業務としていたからではない。ひとえに日頃の高度な研究、それらは一見したところ業務に無関係にみえるものが多いのだが、それらがあつて初めて可能であつたことである。進化する科学に遅れをとらないためには、また突然発生する事態に対面する時にあわてないために、「試験所」ではなく「研究所」でなければならないということである。現在の本研究所は、十分とはいえないまでも、「研究所」としての責務を果たしていることができる。研究部や研究者によって濃淡はあるものの、行政に関わる試験業務が列をなしている中にあつて、多くの研究者は基礎的あるいは応用的な研究に携わっているのが現状である。内外の関係者にはこのような研究の必要性についての認識をもっと高めて欲しい。所員の一層の努力に加え、関係部局の真摯な支援と理解があつて、変わりゆく社会の新しい要請にいつでも応えられる状況が作っていけるのである。

平成11年度の補正予算において発足したミレニアムプロジェクトでは本研究所は薬剤反応性に関わる遺伝子解析研究を担当することとなった。これは医薬品の有効性に関わ

る研究であり、本研究所において欠けていた部分を補う先端的研究と考えてよい。この傾向は平成13年度に開始が予定されているメディカルフロンティアプロジェクトについてもいえることである。これらの研究は新医薬品の創製のための基盤となる新しい医学薬学領域の研究である。このような領域での十分な知識の習得と科学的展開は医薬品、食品の評価における必須の背景技術となるものでもある。

このように、本研究所は行政支援研究という要請に応えていると自負しており、国民の安全と安心のために不可欠の役割を果たしている。しかしながら、業務の遂行のために本研究所は現在いくつもの難しい課題を抱えている。平成14年度の組織再編に伴う所掌の変更に関わる技術的な問題がある。業務の整理に関しては、和歌山薬用植物栽培試験場を第一候補と考え計画をすすめてきたところであるが、伊豆薬用植物栽培試験場が先行することとなった。一方、大阪支所の発展的改組が具体化し、医薬基盤技術研究所（仮称）が平成16年度に設立される予定となった。そのための予算措置も講じられ、大阪支所の業務の整理を具体的にすすめるべきでない。

本研究所の建物に関しては耐用年限をすぎたものが多い。あまりにもひどい。しかるに、移転計画は昭和63年の閣議決定事項であつて、平成12年には移転予定であつたにもかかわらず、いまだ目途すら立たない状況といつてよい。そのために増築はおろか改修もままならず、なんとか業務をこなしてはいるが、業務に支障を来しているというほうが正確である。高度化する技術の取りいれや、効率の面からの支障ばかりでなく、このままでは一般に要請されている研究室基準の確保も難しくなり、業務に関わる研究の信頼性まで損なわれかねない。本研究所の移転は厚生労働省として優先した措置を講ずべき事項である。

平成9年に発足した医薬品医療機器審査センターもまもなく満4年を迎える。本センターの定員は発足当所の45名から69名に増員されている。定員に関する一般の現況を考えると関係者の理解に感謝したい。審査の方法はおおよそ確立し、申請の内容にはかなりの深い考察が加えられるようになっている。しかし、現状をみると業務量は過剰であり審査官は心身共に疲れがでている状況にある。審査業務はますます高度化しており、定員増に加え、処遇の改善が緊急である。申請資料として海外資料の受け入れや海外の臨床試験の査察等に伴う業務量の増加に対しても人的資源に困窮している。

以下に各研究部の業務が報告される。本研究所がいかに厚生行政における支援をしているかご理解いただきたい。

また、国際的な共同研究や国際協力事業団のプロジェクトへの参加に加え、WHOの諸機関、OECDやICHなど行政に関わる国際会議へ頻繁に参加し、世界のため、また、我が国のために主張をし議論をしており、国際化した

薬事, 衛生および環境行政においても大きな役目を担っていることも読みとって欲しい。

総 務 部

部 長 持 田 秀 男

1. 組織・定員

(1) 組織

平成7年1月に厚生大臣の私的諮問機関より国立試験研究機関の組織再編の基本構想が公表され、同年4月厚生科学課から「国立試験研究機関の重点整備・再構築(案)」が示された。これらを踏まえ、平成12年3月の国立研究機関長会議で各機関の組織改正を平成14年4月1日の予定で進める提案がなされ、合意された。

再構築に基づく組織再編により、国立公衆衛生院及び国立感染症研究所より組織・定員の受入を行う予定である。

また、これに併せ、薬用植物栽培試験場の一部の振替廃止等を含めた再編成も行う予定である。

(2) 定員

平成11年度末定員は、325名であったが、器具・容器包装中の内分泌かく乱化学物質に係る研究に伴う増として1名、医療用具審査体制の充実強化に伴う増として1名、計2名の定員増が認められた。

その一方で、第9次定員削減計画に基づく減として2名、再編に伴う合理化減として2名、計4名の定員が削減されたことにより、平成12年度末定員は、指定職2名、行政職(一)48名、行政職(二)17名、専門行政職61名、研究職195名、計323名となった。

2. 人事異動

平成12年4月1日付けで首藤紘一医薬品医療機器審査センター長を所長に迎えた。同年7月1日付けで米谷民雄食品添加物部第二室長が同部長に、同年10月1日付けで土屋利江薬品部第三室長が同部長に昇任した。

医薬品医療機器審査センターにおいては、平成12年4月1日付けで豊島 聡星薬科大学教授を同センター長に、橋爪 章国際協力事業団医療協力部医療協力第一課長を審査第三部長に迎えた。同年7月1日付けで池谷壮一審査第一部長が医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構審議役への就任に伴い、審査第一部長に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構平山 佳伸治験指導部治験相談第一課長を迎えた。平成13年1月6日付けで古澤 康秀審査第二部長が環境省総合環境政策局環境保健部企画課保健業務室長への就任に伴い、審査第二部長に山本 弘史厚生省医薬安全局企画課課長補佐を迎えた。

平成13年3月31日付けで佐竹 元吉生薬部長、神沼 二真化学物質情報部長及び畠山 好雄筑波薬用植物栽培試

験場長が定年退職した。

また、平成12年4月21日付けで寺尾允男前所長を、同年5月19日付けで内山充元所長を名誉所長に推戴した。

3. 予算

(1) 平成12年度予算の概要は、別紙のとおりである。

(2) 医薬基盤技術研究施設

平成7年1月、国立試験研究機関の再編の一つとして、画期的な医薬品の開発に必要な基盤技術の開発等を目的として、国立医薬品食品衛生研究所の大阪支所を発展改組し、医薬基盤技術研究施設の創設を厚生省として決定した。

平成12年8月には、厚生科学研究費「画期的な医薬品等の開発促進のための基盤技術研究等のあり方に関する研究(中間報告)」(主任研究者:岸本 忠三(大阪大学総長))が発表され、ゲノム科学、たんぱく質科学等の基礎研究の成果を医薬品開発研究に結びつけるための橋渡しする、基盤的な技術開発等の必要性等を報告した。

平成13年度の予算編成において、設計、工事費として11.5億円が計上され、大阪府の千里地区に平成16年度に発足の予定となった。

平成12年12月に当研究所内に基本構想のためのプロジェクトチームを発足させ建物施設計画(案)を策定した。平成13年2月には、医薬基盤技術研究施設整備検討会(メンバー:厚生労働省大臣官房厚生科学課、国土交通省近畿地方整備局、国立感染症研究所、大阪府、国立医薬品食品衛生研究所)を発足させ第一回会合を行い、3月には、第二回会合が開催された。

4. 国際協力

国際交流としては、厚生行政に関する国際会議への科学専門家としての参加、技術指導、国際学会あるいは外国での学会での発表及び招待講演、並びに外国人研究生の受け入れなどが主なものである。

平成12年度海外派遣研究者は、190名であった。内訳は留学が5名、二国間共同研究、学会への招聘又は参加延べ127名、JICA等のプロジェクトによる外国への技術指導等に12名のほか、行政に関する国際会議等への出席が延べ46名であった。国際会議等への出席内訳は、ICH17名、IPCS14名、OECD5名、FAO/WHO合同会議7名、その他3名であった。

5. 施設整備等の状況

施設整備等については、下記のとおりである。

なお、(1)に係る工事については、予算を翌年度に繰越し、引き続き工事を行うこととしている。

(1) 本所仮設研究棟建築工事

(補正予算額:770,000千円)

(2) 北海道薬用植物栽培試験場作業舎改修工事

(公共事業等予備費:174,165千円)

6. 国立医薬品食品衛生研究所標準品交付の状況

現在、当所が製造し、交付している標準品は医薬品等試

平成12年度予算額

別紙

事 項	平成11年度	平成12年度	対前年度差 引増△減額
	(A)	(B)	(B)-(A)
	(千円)	(千円)	(千円)
(組織) 厚生本省試験研究機関	5,239,630	5,233,559	△ 6,071
(項) 厚生本省試験研究所	4,515,253	4,535,023	19,770
国立医薬品食品衛生研究所に必要な経費	4,515,253	4,535,023	19,770
既定定員に伴う経費	3,170,800	3,179,728	8,928
増員要求に伴う経費	0	5,119	5,119
経常事務費	339,930	346,348	6,418
特別研究費	16,118	16,048	△ 70
標準品製造費	42,490	42,490	0
安全性生物試験研究 センター運営費	185,145	184,525	△ 620
薬用植物栽培試験場運営費	97,969	97,539	△ 430
施設管理事務経費	102,383	102,598	215
受託研究費	107,521	107,546	25
乱用薬物基礎研究費	17,010	17,022	12
総合化学物質安全性研究費	118,026	118,086	60
移転調査検討費	1,408	1,415	7
共同利用型高額 研究機器整備費	90,413	90,413	0
培養生物資源保存管理 基盤整備費	38,046	38,077	31
研究情報活動費基盤整備費	78,333	78,343	10
摘出埋植医療用具の適合性 解析法研究費	44,734	44,765	31
遺伝子治療薬の品質、安全性 等確保のための基盤研究費	33,867	33,882	15
内分泌かく乱化学物質の リスク評価のための分子発 生毒性学的手法開発研究	31,060	31,079	19
(項) 血清等製造及び検定費	698,254	698,536	282
医薬品の国家検定及び 検査等に必要な経費	698,254	698,536	282
一般事務経費	12,986	12,990	4
事業費	109,991	109,991	0
医薬品医療機器審査センタ ーに必要な経費	575,277	575,555	278
(項) 厚生本省試験研究所施設費	26,123	0	△26,123
国立医薬品食品衛生研究所施設整備費	26,123	0	△26,123
(移替予算)			
(組織) 厚生本省試験研究機関	185,464	223,690	38,226
(項) 国立機関公害防止等 試験研究費	73,715	106,662	32,947
(項) 国立機関原子力試験研究費	111,749	117,028	5,279

* 予算額については両年度とも当初予算額

験用標準品75品目、色素試験用標準品38品目、計113品目(190,205千円の歳入)である。

7. 移転関係

当所の移転については、昭和63年7月19日「多極分散型国土形成促進法に基づく79行政機関等の移転について」の閣議決定、翌平成元年8月24日「国の行政機関等移転推進連絡会議」において移転先地が府中市米軍基地跡地に決定された。移転に向けてこれまでに、関係省庁(大蔵省、建設省、国土庁)、東京都及び府中市と種々折衝を進めてきたが諸々の要因(府中市の市民斎場問題、都市計画法の改正等)により殆ど進展はみられなかったことに加え、平成7年4月には国立試験研究機関重点整備・再構築(案)の提示、さらには中央省庁等改革基本法に基づく省庁再編等の要素が生じたこと等から移転への作業が進展しなかった。

平成12年度においても、引き続き関東財務局との事前協議を進めてきたところであるが、東京都・府中市の土地利用計画が凍結され作業に進展が見られない状況である。今後は、厳しい経済情勢の中で移転計画の再構築をし、関東財務局を含めた東京都、府中市、当研究所の4者協議を進め、移転に向けた作業を精力的に進めることとなる。

薬品部

部長 小嶋茂雄

概要

平成12年度には、昨年度に引き続いた研究として、医薬品の品質規格に関する研究、製剤評価に関する研究、ならびに麻薬および依存性薬物に関する研究について試験・研究を実施した。また、新たにミレニアムプロジェクト(薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業)に関連する研究を開始した。医薬品の品質規格に関する研究では、医薬品の分析法に関する研究、ならびに日本薬局方の規格および試験方法に関する研究を行った。製剤評価に関する研究では、生物学的同等性の評価に関する研究や生体試料中の薬物濃度測定の信頼性を確保するための研究、ならびに製剤中における医薬品の安定性を支配する因子を解明することにより、その安定性を予測し得る試験法を確立するための研究などを行った。麻薬および依存性薬物に関する研究では、血液、尿、毛髪などの生体試料中の乱用薬物の分析法に関する研究、毛髪や尿の分析による薬物使用の鑑定法の研究ならびに毛髪への乱用薬物の移行に関する研究などを行った。平成11年度から5省庁の共同プロジェクトとして始められたミレニアムプロジェクト(薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業)の研究チームに鹿庭、香取両主任研究官が参加し、薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究の一環として、ターゲットとする疾病の患者における薬物動態の検討

を開始した。

厚生省試験研究機関の再編がいよいよ来年の4月に迫ってきている。この再編では、国立公衆衛生院の衛生薬学部が当所に移管されることになっているが、これを機に同部を医薬品の安全性確保に関する業務を主体とする部として再編する方向が固まりつつある。この新しく設けられようとしている部の業務をどのようなものにするか、また、これまで衛生薬学部で行われてきた業務(特に、GMP関連の業務)をどこが引き継ぐのかなどの検討とも関連して、現在薬品部で行っている業務の見直しが必要となるものと考えられる。さらに、平成16年4月の大阪支所の医薬基盤技術研への再編が動かし難いものになるなど、変化の大波が次々に国立衛研に押し寄せてきており、これらの波を乗り越えていくための積極的な対応が求められているものと思われる。

人事面に関しては、石橋無味雄第3室長が平成13年3月31日付けで定年退職された。昭和40年以来36年の長きにわたって当所薬品部において医薬品の品質確保に関する職務に精励され、厚生行政に貢献されるとともに、所の発展に尽くされてきたことに感謝の意を表明するものである。石橋室長の後任には、鹿庭なほ子主任研究員が平成13年4月1日付けで就任した。

ミレニアムプロジェクト/薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業の医薬品機構からの派遣研究員の中島由起子氏は、平成11年4月から第1室において薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究に従事している。科学技術庁のSTAフェローとして平成10年8月から麻薬室においてベンゾジアゼピン系向精神薬の毛髪への取り込み機構に関する研究を行っていたKaren S. Scott氏(英国)は、2年間にわたる研究を終えて平成12年7月帰国した。また、医薬安全総合研究推進事業(若手研究者育成活用事業)のリサーチレジデントとして、平成10年9月より第1室において医薬品の品質保証基準及び品質判定システムに関する研究を続けてきた森原元彦氏は、平成13年4月1日付けで小野薬品工業㈱の研究員として採用された。

長期の海外出張では、花尻瑠理主任研究官は、平成12年7月より1年間の予定で米国カンザス大学Lunte教授の下で薬物および生体分子の高感度高性能分析と体内動態特性の解析に関する研究を行っている。

また、短期の海外出張については、次のとおりである(なお、国際協力事業団のフィリピン薬局方プロジェクト関連の海外出張については、業務成績5.国際協力の項を参照のこと):吉岡室長および阿曾主任研究官は、Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences(平成12年4月)における講演のため、米国に出張した。鹿庭主任研究官および香取主任研究官は、第7回臨床薬理治療学会世界大会(平成12年7月)への参加のため、イタリアに出張した。また、吉岡室長は、米国薬剤学会年会(平成12年10

月)における講演のため、米国に出張した。

小嶋部長および吉岡室長は、ICH 5 準備会議(品質分野)(平成12年7月)に出席するため、ベルギーに出張した。また、ICH 5 準備会議(品質分野)ならびに本会議(平成12年11月)に出席するため、米国に出張した。

業務成績

1. 特別審査試験

新薬59件について試験した。

2. 一斉取締試験

塩酸プロカインアミド錠(溶出試験)2品目

3. 特別行政試験

あへん中のモルヒネの含量について試験を行い、医薬局監視指導・麻薬対策課に報告した(国産あへん16件、輸入あへん101件、合計117件)。

4. 国際協力

国際厚生事業団(JICWELS)の第16回アジア諸国薬事行政官研修(平成12年7月)および第11回必須医薬品製造管理研修(平成12年10月)に協力して、アジア諸国の薬事行政官ならびに医薬品製造管理者に対する研修を行った。

石橋室長は、国際協力事業団(JICA)のフィリピン薬局方プロジェクトの短期専門家として、フィリピン食品医薬品局に平成12年6月~7月および平成12年9月~12月の計4ヶ月間出張して、フィリピン薬局方制定のための技術指導を行った。また、平成13年1月~平成13年4月の4ヶ月間、フィリピン食品医薬品局のJocelyn Estacio Balderrama氏を同プロジェクトの研修員として薬品部に受け入れ、薬局方制定に必要な試験技術に関する指導を行った。

5. その他

中央薬事審議会の医薬品の承認審査ならびに再評価における審議(医薬局審査管理課、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターおよび医薬局安全対策課)、日本薬局方の改正作業(医薬局審査管理課)、日本薬局方外医薬品規格および医薬品添加物規格の改正作業(医薬局審査管理課)、地方衛生研究所技術者講習会およびGMP専門分野別研修(医薬局監視指導・麻薬対策課)、麻薬および乱用薬物に関する情報収集(医薬局監視指導・麻薬対策課)ならびに日本工業規格(JIS)の改正作業(通商産業省)などに協力した。

また、ISO/TC 69国内対策委員会に参加し、国際標準規格の作成に協力した。

研究業績

1. 医薬品の分析法に関する研究

稀少疾病(熱帯地域からの輸入感染症および輸入寄生虫症)用の未承認医薬品である硫酸クロロキシン錠、プリマキシン錠、塩酸メフロキシン錠の品質に関する研究を行い、国内におけるこれらの未承認医薬品の緊急供給体制を確保した(官

民共同プロジェクト研究/創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

塩酸シプロフロキサシン、スパルフロキサシンなど14種の合成抗菌薬について、一斉取締試験においてスクリーニング用の一斉分析法として使用できる高速液体クロマトグラフ法による迅速分析法を新たに開発した(医薬局監視指導・麻薬対策課委託研究費)。

国立衛研をキーステーションとし、監視指導課、国研及び地方衛研の間に構築された双方向ネットワークの本格的運用に伴い、検査データや試験法などに関する情報交換を実施し、医薬品の品質確保におけるネットワークの有用性を確認した(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

2. 日本薬局方の規格および試験方法に関する研究

日本薬局方において確認試験に用いられる参照紫外可視吸収スペクトルおよび参照赤外吸収スペクトルの作成のために必要な研究を行った(日本公定書協会/日本薬局方の試験法に関する研究)。

日本薬局方等医薬品基準の規格・試験方法に関する研究の一環として、第14改正日本薬局方で用いられる試薬・試液の名称をIUPACの化合物命名法に基づいた、日本工業規格(JIS)とも整合性のある名称に変更するための検討を行った(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

3. 医薬品の有効性、安全性に関する薬剤学的研究

溶出の速い製剤は、生物学的同等性に問題を生じる可能性が少ないと考えられている。ロキソプロフェンナトリウム製剤をモデル試料として検討を行った結果、パドル法50rpmで溶出試験を行い、生理学的pH範囲で30分間に80%以上溶出するならば、生物学的同等性に著しい問題を生じないことが明らかとなった。また、酸可溶性のリボフラビン顆粒を用いて、日本人の胃液酸度について検討を行い、50代では約40%以上と、高齢者に無酸の人が多いことを明らかとした。しかしながら、無酸の人の割合は年々低下してきており、ピロリ菌の感染率と関係していることが示唆された(厚生科学研究/医薬安全総合研究事業)。

外用皮膚適用製剤の生物学的同等性の評価方法について検討し、動物試験は適当ではないこと、ヒト試験によるテープ・ストリッピング法が一般的にどの薬物にも適用できることが明らかとなった(医薬品機構/生物学的同等性の評価に関する研究)。

リスクの高いサブ集団を検出する方法の確立を目的として、薬剤疫学的手法の一つである母集団ファルマコキネティクス/ファルマコダイナミクス研究を行う際の生体試料中の薬物濃度測定信頼性を確保するため、分析法バリデーションに関する検討を行った(医薬品機構からの受託研究)。

ICHの化学合成医薬品の規格及び試験方法に関するガイドライン(Q6A)で合意されたスキップ試験など医薬品の品質保証の新しい考え方の我が国における実施体制を

整えるべく、スキップ試験の適用、中止、再開の原則を定めた。また、スキップ試験にはいくつかの方式があることを示すとともに、含量均一性試験などへの具体的適用法ならびに基準を定めた（厚生科学研究／医薬安全総合研究事業）。

4. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

ミレニアムプロジェクトにおいて、患者から採取した血液中の薬物およびその代謝物の濃度を測定するため、塩酸イリノテカン、タキサン系抗ガン剤、テガフルンについて、その代謝経路を調査して、生体試料中の分析法を確立し、そのバリデーションを行った。また、ヒト肝ミクロゾームによって、塩酸イリノテカンから新規代謝物が生成することを確認した（薬剤反応性遺伝子解析による疾病・創薬推進事業）。

5. 医薬品の物理・化学的安定性に関する研究

高分解能¹³C固体NMRおよび¹HパルスNMRを用いて、デキストランなどの高分子を添加剤としたタンパク質凍結乾燥製剤の分子運動性を測定した結果、カーボンおよびプロトンの回転系におけるスピンスピン緩和時間 $T_{1\rho}$ が、スピンスピン緩和時間 T_1 に比較して、運動性の変化をより感度よく測定でき、タンパク質の安定性とより密接に関係することが明らかになり、安定性評価の指標として非常に有用であることが分かった（厚生科学研究／医薬安全総合研究事業）。

ポリビニルピロリドンなどの高分子添加剤と非晶質ニフェジピンの固体分散体について測定した誘電緩和時間およびガラス転移点 T_g の昇温速度依存性に基づく構造緩和時間は、ニフェジピンの結晶化速度と同様の温度依存性を示すことが明らかになり、保存時における結晶化速度を緩和時間に基づいて予測できる可能性が示唆された（官民共同プロジェクト研究／創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

イソプロピルアクリルアミドから γ 線照射によって調製した刺激応答性ハイドロゲルは、重合開始剤を用いる従来法に比較して、より均一なゲルネットワークを有し、その結果、徐放化された薬物放出特性を示すことが明らかになった（国立機関原子力試験研究費）。

医薬品添加剤として用いられる高分子の凍結溶液中での相分離について、その機構とタンパク質などの高分子医薬品の構造に対する影響を検討した。

6. 麻薬および依存性薬物に関する研究

ジヒドロコデイン、アセトアミノフェン、ペンタゾシンなど薬物中毒の頻度の高い薬物をそれぞれラットに投与し、毛髪から投与薬物及び代謝物を確認した。ジヒドロコデイン、アセトアミノフェンによる薬物中毒のヒト毛髪からも、使用薬物とその代謝物を検出し、毛髪によるそれらの薬物中毒診断の有効性を示した。また、ダンシル誘導体化法を用いる生体試料中のフェンフルラミンおよびフェンテルミンのHPLCによる高感度分析法を開発した。

向精神薬(α -methyltryptamine, γ -butyrolactone お

よび zolpidem) について、呈色反応、赤外吸収スペクトル分析、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーならびにガスクロマトグラフ／質量分析を行い、これらの測定結果に基づいて分析マニュアルを作成した（医薬局監視指導・麻薬対策課委託研究費）。

5種類のアヘンアルカロイド、メコニン、ならびにモルヒネの主代謝物であるモルヒネ-3-および-6-グルクロン酸抱合体について、尿中からの抽出法を検討し、これらの尿中薬物のLC/APCI-MSを用いた同時定量分析法を確立した。さらに、ラットを用いてアヘン気化成分の吸入実験を行い、尿中への各薬物の排泄パターンを検討した結果、メコニンがアヘン喫煙者の尿中薬物分析をする際の薬物マーカーとなる可能性が示唆された（厚生科学研究／医薬安全総合研究事業）。

生 物 薬 品 部

部 長 早 川 堯 夫

概 要

ゲノム解読が一段落し、ポストゲノムの中心課題であるゲノム機能解析研究、そしてゲノム創薬、ゲノム医療という目標に向かう大きなうねりが始まった。こうした中から多くの新規合成医薬品、タンパク質性医薬品、遺伝子治療薬、細胞・組織利用医薬品等の開発が期待されている。こうした研究の渦中にあることや、その動向に絶えず触角を研ぎすましていることは、生物薬品の特性、品質、安全性、有効性等の評価の一端を担う業務を行う上で不可欠な活動である。

ミレニアムプロジェクトにおけるヒトゲノム・再生医療事業の一環として、次世代遺伝子治療薬の開発基盤研究及び細胞・組織加工医薬品・医療用具の品質等の確保に関する基盤研究が開始され、順調な展開をみせている。前者の研究成果に関連して、標的細胞指向性や目的遺伝子発現調節機構を備えたベクターを迅速、簡便に構築できるという遺伝子導入技術が当部で開発されつつあることは、次世代遺伝子治療薬創製のためのバックボーンの提供ということにとどまらず、遺伝子改変細胞や遺伝子改変動物等の評価系の開発、さらには遺伝子関連の各種基礎研究やゲノム機能解析の推進に強力なツールを提供するものとして注目できる。また、細胞・組織加工医薬品等に関する研究において、ウイルス安全性面からは、各種ウイルス検出法の高感度化に資する技術開発が進展しつつある。

一方、糖タンパク質の解析に関して、迅速・簡便化、高精度化、高感度化した手法の開発が着々と進展しつつある。これは、糖タンパク質性医薬品の特性・品質評価法としての応用のみならず、細胞・組織加工医薬品等における有効成分として分泌される糖タンパク質の解析、あるいはプロテオーム

研究にきわめて有用な手段を提供するという点で意義深いと考えられる。

国際調和関係では、ICHのCTD-Qに関する国際調和文書の作成に向け全面協力をした。また、ICHの生物薬品の特性解析、品質確保及び規格及び試験方法に関する国際調和ガイドラインの考え方及び内容をわが国で定着させるための活動にも注力した。さらに、遺伝子治療薬、細胞治療薬、トランスジェニック動物由来医薬品等の新たなバイオ医薬品の品質、安全性確保等に関する国際動向に関して調査研究し、わが国の施策を国際的に調和のとれたものとする作業を進めた。細胞・組織利用医薬品等については、わが国の指針を整備する上での中心として貢献した。その他、最近、欧米を中心にホットな話題となっている生物薬品の同等性/同質性評価 (comparability) に関して検討を進め、本課題に対して科学的にどのようにアプローチするかに関する考え方を提示した。これは、ICH6に向け新たなトピックスとなる。薬局方の国際調和は、一般試験法関係でそれぞれ調和活動に参画したが、特に各種電気泳動法の調和に関して着実な進展がみられた。

最近、タンパク質性医薬品の新薬申請の数が増加しつつあり、特別審査や専門協議などに従事する時間も自ずと増加した。今後、ポストゲノムでの成果が反映されるようになれば、さらに飛躍的な増加が予測される。

人事面では、重点支援協力研究員として派遣されていた日向須美子氏が平成12年10月1日付けでヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業の流動研究員として採用された。伊藤さつき氏が平成12年10月1日付けで重点支援協力研究員として派遣され、平成13年4月1日付けでヒューマンサイエンス振興財団ヒトゲノム・再生医療等研究推進事業の支援研究員として採用された。ヒューマンサイエンス振興財団よりヒトゲノム・再生医療等研究事業の研究支援者として瓶子宣子氏が平成12年5月1日付けで採用され、平成13年3月31日付けで退所された。平成13年3月31日付けで非常勤職員の村井淳氏が退所された。重点支援研究員として派遣されていた柴山理恵氏及び細野哲司氏が平成13年4月1日付けで非常勤職員に採用された。

海外出張は以下のとおりであった。早川部長：ミレニアム世界薬学大会に出席・講演（米国：平成12年4月16日～平成12年4月22日）、生物薬品2000年会議に出席・講演（米国：平成12年6月3日～平成12年6月11日）、欧州におけるバイオテクノロジー応用医薬品等の品質・安全性の確保方策について最近の動向を調査研究（ベルギー・フランス：平成12年7月15日～平成12年7月26日）、第3回IBC国際会議に出席・講演（米国：平成12年9月16日～平成12年9月23日）、第5回日米EU医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH5）に出席・講演（米国：平成12年11月5日～平成12年11月13日）；山口室長：第3回IBC国際会

議に出席（米国：平成12年9月16日～平成12年9月23日）；川西室長：トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造した医薬品の安全性評価に関する調査（米国・英国：平成12年11月30日～平成12年12月10日）；内田室長：第4次韓国食品医薬品安全庁国際シンポジウムに出席・講演（韓国：平成12年9月4日～9月7日）；水口研究員：第3回アメリカ遺伝子治療学会に出席・講演（米国：平成12年5月31日～6月7日）

業務成績

1. 特別審査 12件
2. その他

第14改正日本薬局方作成作業に伴う業務、中央薬事審議会（薬事・食品衛生審議会）各種調査会・部会・専門協議、日本薬局方外医薬品成分規格検討委員会、原体・添加物小委員会（いずれも医薬安全局審査管理課）、科学技術会議政策委員会/革新技術審査委員会、各種国際協力事業などに協力した。

研究業績

1. 生物薬品の特性と品質評価技術に関する研究

i) LC/MSは、産生細胞の異なる3種類のエリスロポエチンの糖鎖構造及び分布の違いを明確にできることから、糖タンパク質性医薬品の特性解析法、糖鎖部分の恒常性評価法、及び同等性/同質性評価法として有用であることが確認された（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

ii) エリスロポエチンの糖鎖の一部が硫酸化されていることを見出した。また、エキソグリコンダーゼ消化法、及びNMRによって、硫酸基は非還元末端側のGlcNAc-7の6位カーボンの水酸基に結合していることが明らかになった（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

iii) フォリスタチン(FS)の糖鎖部分の機能を解析するための糖鎖構造の改変を目的として、FS産生CHO細胞にN結合糖鎖のcore mannoseへGlcNAcを転移しbisecting構造を形成させる酵素であるGnT-III遺伝子を導入し、糖鎖にbisecting GlcNAcが付加したFSを得ることができた（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

iv) ガングリオシドGD1aは、マウスのHGF受容体c-METだけではなくヒトのc-METのチロシンリン酸化も抑制することを見出した。c-METを過剰発現している癌細胞はHGFにより転移能が亢進することから、このような癌細胞に対して、GD1aは転移抑制剤と成り得ることが示唆された（HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

v) バイオテクノロジー応用医薬品の生物活性評価法の開発の一環として、DMSO処理したHL-60細胞の増殖性を指標として、IL-3、GM-CSF及びIL-6の生物活性を測定する方法を確立した。

vi) 細胞・組織利用医薬品の品質・安全性評価技術開発の一環として、①ウイルス検出法の高感度化を目的としたウイルス濃縮法に関する検討を行い、ポリエチレンイミン磁気

ビーズ等を用いた方法が極めて有用であることを見出した。

②Gバンド解析, Competitive Genome-hybridization解析, マルチカラーFISHを適切に組み合わせることにより, 染色体転座などの細胞特性変化を的確に解析できる手法を確立した。

③細胞由来タンパク質プロファイル迅速・高感度解析法の一環として, 2次元電気泳動での特定タンパク質の帰属決定法を確立した。また, 細胞由来タンパク質のモデルとしてトロンボモジュリン及びフォリスタチンを用い, ミクロLC/MSによるペプチド及び糖ペプチドマッピング, 並びにLC/MS/MSのprecursor-ion scanによる糖ペプチドマッピングを行い, これらの手法が, 微量タンパク質の一次構造, 修飾アミノ酸, 糖鎖結合位置, 糖鎖構造, 及び部位特異的糖鎖の不均一性の解析に応用できること, したがって細胞・組織加工医薬品等の有効成分として分泌されるタンパク質の特性解析法として有用であることを明らかにした。

④組織・細胞加工医薬品等から分泌される目的タンパク質の生体内発現量や体内動態に関する新規評価法の開発研究を開始し, FlAsH (4', 5'-bis (1, 3, 2-dithio- arsolan-2-yl) fluorescein)を用いた血液中の目的タンパク質の簡便な定量的蛍光標識法を開発した。

⑤ヒト血液幹細胞より血管内皮細胞を誘導する系を確立した (厚生科学研究費補助金)。

vii) 医薬品の品質規格に関わる国際動向を踏まえた評価に関する研究の一環として, ①細胞・組織利用医薬品の品質や安全確保のための試験法や基準の設定, さらには規制のあり方について, 特にドナー適正を中心に国際動向について研究を行った。②遺伝子治療薬の品質, 安全性確保の基準や試験法に関する国際動向をウイルスベクターの安全性確保を中心に検討した。③製造方法が変更されたバイオテクノロジー医薬品の変更前の製品との同等性/同質性に関する評価法をわが国において確立するため, 諸外国における現状に関する調査研究を行った (厚生科学研究費補助金)。

2. 医薬品の有効性と安全性に関する生物化学的研究

i) 多形核白血球機能の分子機構並びに各種薬剤の有害作用発現に関する生化学的研究の一環として, 多形核白血球よりL-plastinを精製し, L-plastinが食食に関与すると報告されているコロニンと結合する可能性を見いだした。また, L-plastinの単クローン抗体の作製を行った。

ii) プラスミンにより惹起される血小板形態変化には, Ca^{2+} 依存性と非依存性の情報伝達経路が存在し, 後者ではRho-kinaseが働いていること, 両経路がcAMPに感受性であることを明らかにした (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

3. 生体内活性物質の作用機序と細胞機能に関する生物化学的研究

i) GnT-III遺伝子を安定発現するK562細胞及びHepG2細胞を樹立し, アクチビン及びHGFに対する応答能を検討した結果, bisecting GlcNAcは, アクチビンに対しては抑制的, またHGFシグナルに対しては促進的に作用することが示唆さ

れた。

- ii) 細胞由来微量糖タンパク質糖鎖及び糖脂質の構造と機能の關係の解明を目的とした高感度複合糖質糖鎖構造解析法の開発を行った (科学研究費補助金)。
- iii) 食細胞活性酸素産生系の調節因子の解明とその機能分化の研究に関して, HL-60細胞の好中球分化の過程で出現するトランスフェリン陽性細胞と陰性細胞を用いた分化・増殖シグナルの解析より, 好中球分化にp70 S6キナーゼが重要な役割を担っていることを明らかにした。
- iv) カルシウム蛍光プローブの細胞内局在を利用してイノシトール三リン酸による細胞内貯蔵部位からのカルシウムイオンの放出を画像解析し, 放出促進物質および放出抑制物質を検索した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。
- v) アデノウイルスベクターを利用してタンパク質系カルシウム蛍光プローブ Yellow-cameleonを肝細胞あるいは心筋細胞内に発現させることに成功するとともに, 汎用レーザーを用いた共焦点レーザー顕微鏡による細胞内カルシウムイオンの画像化法を確立した (HS財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。
- vi) Src相同ドメインを含む数種のポリペプチドと緑色蛍光タンパク質 (GFP) 類との融合タンパク質の発現プラスミドを作製・発現させ, リン酸化タンパク質を試験管レベルで蛍光変化として捕らえることが可能な蛍光性タンパク質を作製した。
- vii) グルココルチコイドによるチロシンアミノ転移酵素活性の誘導がプロテアソームの阻害剤により抑制されることを明らかにした。

4. 先端技術を利用した生体成分関連医薬品の有用性確保に関する基礎的研究

- i) トランスジェニック動物/クローン動物を利用して製造された医薬品の品質・有効性・安全性の評価法をまとめ, ガイドライン作成のための基礎資料とした (厚生科学研究費補助金)。
- ii) EBNA1とOriP配列を有したgutlessアデノウイルスベクターを作製し, 培養細胞で目的遺伝子の発現能を評価した (厚生科学研究費補助金)。
- iii) 標的細胞親和性を制御できるファイバーミュータントアデノウイルスベクターシステムを開発した (厚生科学研究費補助金)。

5. 診断用医薬品に関する基礎的研究

- i) 四塩化炭素投与ラット肝疾患モデルにおいて組織プラスミノゲンアクチベーターmRNAが上昇することを明らかにした (厚生省特別研究)。
- ii) 新規グルココルチコイド受容体を結合タンパクから分離し, クロマトグラフィー上で分離させる条件について検討を行った (科学技術庁国立機関原子力試験研究費)。

生 薬 部

前部長 佐 竹 元 吉
部 長 合 田 幸 広

概 要

当部では、主として生薬の規格・試験法に関する基礎研究、生薬成分、天然有害物質に関する試験、研究及び、生薬薬理学的研究を行っている。また、国際的交流としてはWHOの伝統医薬の研究及び評価指針の作成、フィリピンの薬局方への技術援助及び日本と中国との二国間での薬局方の生薬分野でのハーモナイゼーションを行っている。

生薬部長として、平成3年4月より、10年間、国内外で活躍された佐竹元吉博士は、平成13年3月31日をもって定年退職され、4月1日付けで食品部第三室長であった合田幸広が昇任した。また、同日付けで、第二室長であった関田節子博士は筑波薬用植物栽培試験場長に昇任し、小野景義主任研究官は、代謝生化学部に転出した。

海外出張は、以下のとおりであった。佐竹部長：民族薬の評価及び研究に関するWHO専門家会議（香港、平成12年4月10日～14日）、第4回国際薬用植物学会議（中国、同年8月20日～27日）、第4回韓国食品医薬品庁国際シンポジウム（韓国、同年9月4日～6日）、国際協力事業団フィリピン薬局方プロジェクト（フィリピン、同年9月10日～16日）、生薬のGMPに関する国際ワークショップ（韓国、同年11月23日～25日）、第14回国際生薬会議（特別講演、ペルー、平成13年1月22日～30日）、ミャンマーの薬用植物資源の確保と利用に関するシンポジウム（招待講演、ミャンマー、同年3月3日～8日）。尾崎第一室長：第7回中国薬理学会中薬薬理討論会（招待講演、中国、平成12年10月13日～22日）。関田第二室長、第4回国際薬用植物学会議（中国、平成12年8月20日～27日）、第4回韓国食品医薬品庁国際シンポジウム（韓国、同年9月4日～6日）、科学技術庁中期在外研究（米国FDA, NIH等、代替医療およびダイエタリーサプリメントにおける生薬利用に関する研究、同年10月7日～平成13年1月6日）、第12回国際照射技術学会（平成13年3月24日～27日）。川原主任研究官：第22回国際天然物化学シンポジウム（ブラジル、平成12年9月2日～11日）。鎌倉主任研究官：第12回国際照射技術学会（平成13年3月25日～31日）。代田研究員：第22回国際天然物化学シンポジウム（ブラジル、平成12年9月2日～11日）、第14回国際生薬会議（ペルー、平成13年1月22日～30日）。

所外研究員等としては、昨年に引き続き、下村祐子東京薬科大学名誉教授を客員研究員に、淵野裕之博士をHS流動研究員（～平成13年3月31日）に、尹永淑博士を長寿科学振興財団リサーチレジデント（～平成13年3月31日）に、

中根孝久博士を日本公定書協会リサーチレジデント（～平成13年3月31日）として受け入れた。また、新たに李書淵氏を笹川日中医学研究交流生（平成12年4月4日～13年3月26日）として、Ms. Jennifer Miranda OribelloをJICA（フィリピン薬局方制定に係わる協力）のカウンターパート研修員（平成12年9月25日～平成13年3月22日）として、高橋真理衣氏をHS研究支援者（平成12年10月1日～平成13年3月31日）として受け入れた。また、二国間共同研究のため中国から中華人民共和国衛生部薬品生物製品検定所副秘書長王国栄氏を平成13年2月26日から3月1日まで、同検定所中薬室副主任魯静氏、同検定所研究員劉燕氏、同検定所中薬室研究員肖新月氏を平成13年2月26日から3月2日まで受け入れ、当部主催の第5回薬局方生薬に関する日中国際共同研究シンポジウム（2月28日、3月1日）で討議を行った。

研究業績

1. 臨床で炎症の治療に繁用されている漢方薬の効能、効果の評価として、数種の漢方薬の抗炎症作用を検討し、漢方処方構成生薬にキキョウを配合しているものに顕著な抗炎症作用があることを明らかにし、キキョウの抗炎症作用成分について検討した。

2. 生菌（細菌及び真菌）、特定微生物に対する生薬の微生物限度試験法を作成し、限度値の設定を計り、第14改正日本薬局方に、微生物限度試験法として記載した。また、トウガラシ、トウガラシ末、エンゴサク、センブリ、センブリ末、サンシシの定量法、成分含量測定法、確認試験法について検討し、局方第二部に記載した。さらに、アリストロキア酸の試験方法について検討し、局方に参考情報として記載した。

3. 理化学試験用標準生薬として、オンジ、カシュウ、キキョウ、サイシン、ショウマ、タクシャ、ハンゲ、ビヤクジュツ、モクソウ、ヨクイニン等について産地の異なる数ロットの形態を比較検討すると共に、成分比較のためのTLC法、HPLC法を試みた。また、標準生薬シャゼンシ、シャゼンソウを試作した。

4. 生薬製剤による副作用の原因解明のためにアリストロキア酸の標準品を作成し、アリストロキア属ならびに関連生薬中のアリストロキア酸と類縁化合物について定量を行い、作用発現量との相関性を検討した。小柴胡湯については構成生薬中の成分の体内動態等を明らかにした（薬効成分を有する天然物、生薬、漢方製剤の安全性に関する研究）。

5. 米国で死亡例を含む健康障害が報告されているGHB(γ -hydroxybutyric acid)、GBL(γ -butyrolactone)、BD(1,4-butanediol)が脱法ドラッグとして国内に持ち込まれていることから、市場の製品中のGHB、GBL、BD及びAMT(α -methyltryptamine)の含有量を測定した。各都道府県で入手した81製品中、GHB5製品、GBL1製品、BD10製品、AMT1製品に含有が確認された。その他にエフェドリンを含有するものが8製品あった。マジックマッシュルームは乾燥子実体

7 種類すべてからシロシンが0.01~0.6%の含量で検出された。しかし、マジックマッシュルームを模した錠剤やカプセル剤からは検出されなかった。また、成分表示のない数種類の製品について含有成分を検討したところ、3種類のピペラジン誘導体を単離し、構造を明らかにした。(未規制薬物の乱用防止に関する研究)。

6. 骨代謝を制御する骨芽細胞分化促進因子及び破骨細胞形成因子の遺伝子発現変動をモニターするバイオアッセイにおいて活性を示したブラジル産薬用植物 *Luffa operculata* 及び *Canna angustifolia* の成分検索を行い、前者から2種の新規cucurbitacin配糖体、後者から1種の新規化合物を含む5種のkaurane型ジテルペノイド誘導体を単離し、その化学構造を決定した。また、温湯負荷後の精子形成抑制時の促進作用と性行動障害改善作用を検討し、ツルニンジン(韓国栽培品)のメタノール分画に顕著な改善作用を認められた。また国内の野生品も同様の作用を示すことを確認した。また、ペルー産薬用植物 Cuti-Cuti の成分検索を行い、8種類のトリテルペノイド炭化水素、2種類のスチルベン誘導体と3種類のフラボノイド誘導体をそれぞれ分離または単離同定した。ペルーで Cuti-Cuti と呼ばれるシダは *Cheilanthes nyriophilla* (Pteridaceae) と *Notholaena nivea* (Notholaenaceae) の2種類があり、今回得られた化合物を指標に chemosystematics の観点から後者であることを明らかにした。また、Pedra-ume-caa (*Myrica sphaerocarpa* D. C., Myrtaceae) について抗プラスミン活性が認められたことから、エキスを分配し、酢酸エチル層及びブタノール層について検討した結果、活性本体として ursolic acid を分離同定した (HS 創薬等総合研究)。

7. 日本薬局方、中国薬典の生薬に関する規格の調和を目指してオウゴン、カシュウ等共通テーマで研究を行い試験法の同等性について討議した。その結果、互いの独自性を尊重しながら、共通点について今後両国の追補作成時に記載を統一することとした。またアリストロキア酸等含有成分の安全性に関して国際情勢と対策を討議した(生薬に関する日本薬局方と中国薬典の調和に関する研究)。

8. 薬用植物資源の保存法として、種子、栄養繁殖性植物、組織培養法の条件を検討した。また、種鑑別が困難な導入種の正しい鑑別、同定を行うために、DNA鑑別法研究を行った。Ephedra 属植物を対象植物としたところ29検体由来のCh1B 遺伝子の塩基配列には12のタイプが存在することがわかり、これらと、乾燥標本の配列を比較することにより、*E. sinica*, *E. equisetina*, *E. distachya*, *E. gerardiana* であると思われる配列タイプを推定することが出来た。一方、日本国内での麻黄の栽培条件の検討としてフタマタマオウ *E. distachya* の地域差(北海道、筑波、種子島)によるエフェドリン含量の経時変化を検討した。いずれも日本薬局方、生薬、麻黄の項のエフェドリン及びプソイドエフェドリン含量の条件を満たす結果が得られた。また、乾燥条件、温度条件

では成分含量に明白な差異は認められなかった。更に、新しい薬用資源の開拓を試み、南米ペルー産麻黄 *E. americana*, *E. americana* var. *andina*, 北米産麻黄 *E. viridis* と *E. nevadensis*, モンゴル産麻黄 *E. przewalskii* をそれぞれ検討したが、いずれもエフェドリンは検出されなかった(薬用生物資源の種子保存法確立における研究基盤整備に関する総合的研究)。

9. 鑑定法の一環として、乾燥大麻からDNAを抽出し、trn1 (UAA) 3' exon と trnF (GAA) gene 間の intergenic spacer 領域をPCR標的部位とし合成プライマーを基にPCR増幅を行なった。得られた増幅産物は精製後、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を解析した(天然由来の乱用薬物に対する生物学的手法を用いた研究)。

10. 数十種類の南米産薬用植物から抗リーシュマニア活性を有する植物をスクリーニングし、活性の認められたペルー産及びブラジル産キク科植物 *Lingua de vaca* (*Elephantopus mollis* H. B. K.) から既に活性成分として単離されたセスキテルペン類を化学変換し活性発現に必要な部位を特定した。ペルー産ヒルガオ科植物 *Batata de purga* (*Ipomoea operculata*) の活性フラクションから得られた樹脂配糖体の化学構造を解明した。ブラジル産クマツヅラ科植物 *Salva de marajo* (*Lippia glandis* Schau.) からは活性成分として coumarin, ursolic acid を単離した。(HS 国際共同研究)。

11. 生薬の滅菌法の一つとして、放射線照射滅菌の有効性・安全性の検討を行い、照射前後で変化の認められたオウバクの高分子多糖の分離精製を行い、主にガラクトース、グルコースからなる高分子多糖の構成比が、照射前後で異なることを明らかにした。また、治療用ラナリックを用いて照射線量のシュミレーションを作成し、量的解析を行った(科技厅・原子力)。

12. 天然有機化合物をリガンドとするリガンド・レセプター解析のための基礎的研究として、新たなレセプターフィッシング法の開発を目指して、新規フォトアフィニティーラベル化試薬および新規レセプターフィッシングロッドの合成を開始した。また、リガンド物質の誘導体調製にも着手した。(特別研究)

13. 薬用植物栽培・品質評価指針 (part IX) 収載生薬(カラヨモギ、サンショウ、センナ、ヒキオコシ、モッコウ、マオウ)の調査を行い、指針原案を作成した。

14. たばこの煙から発癌性物質の多環性化合物を検出し、品種によりニコチン含有量に差異が認められることを明らかとした。また、バーレー種の葉から17種の既知化合物を同定し、さらに1種の新規cembrane型ジテルペンを単離・構造決定した。その他、*Nicotiana paniculata* L. から初めてニコチン誘導体が単離された(タバコ含有物質による健康増進に及ぼす影響に関する研究)。

15. 国立医薬品食品衛生研究所標準品スウェルチアマリン、センノシドA, B について純度試験を行った。

16. フィリピン薬局方収載予定である9種類の生薬について、TLC法を中心とした生薬同定のための条件を検討した。さらに、その内3種類の生薬についてはTLC法にて標準物質となりうる成分の検索を試み、その構造を決定した。

療 品 部

療品部長事務取扱(副所長) 三 瀬 勝 利
部 長 土 屋 利 江

概 要

当部の主要研究業務である医療用具および家庭用品の安全性を中心とした研究に加えて、平成12年度より、新たに、ヒトゲノム・再生医療研究事業がスタートした。すなわち、細胞・組織加工医療用具の品質等の確保・評価技術の開発に関する研究を5年間当部で行うこととなった。当部の広範な研究の進展のためには、めざましい発展と変貌が予測される医療用具の新しい分野にチャレンジする情熱が一層必要となる。また、この領域には、新しい技術が誕生する素地に恵まれている。現在の方針としては、新医療用具の製品化が遅れていることから、従来よりも、開発・市場化を促進することに力点を置いた有効性・安全性確保のための基盤研究へと流れを変えつつある。組織面では、平成13年度から5年間、埋植医療用具評価室長(佐藤道夫室長)の再任が認められ、埋植医療用具製品の市販後の不具合(欠陥)事故を追跡調査し、その要因を解析する研究を引き続き行う。

人事面では、平成12年10月1日付けで、土屋利江療品部第三室長が療品部長に昇任した。平成13年4月1日付けで、林謙主任研究官が化学物質情報部へ異動した。また、同日付で、中岡竜介研究官が、主任研究官に昇任した。1999年1月より科学技術特別研究員として採用されている市川明博士は、「遺伝子組込型人工臓器の安全性・有効性評価に関する研究」を継続して行っている。1999年4月よりHS流動研究員として採用されている朴正雄博士は、「人工臓器材料の長期間安全性評価に有用な指標に関する基礎的研究」に、2001年3月まで従事した。1999年12月24日付けでSTAフェローとして採用されたMd. Shahidur Rahman博士は、「Studies on the development of useful and safety tissue engineered artificial organ for xeno- and allo-transplantation」の研究について、1年間延期することとなった。2000年4月1日付けで医薬品機構・派遣研究員として採用された長田和浩博士は、「組織工学で用いる基礎骨格材料の前臨床評価に関する研究」を行い、1年間の任期を終えた。

平成12年度の長期海外出張としては、矢上健研究官は、科学技術庁長期在外研究員として平成12年7月15日より、1年間の予定で米国ノースイースタン大学生物学部の

James M. Manning教授と「胎児型ヘモグロビンと成人型ヘモグロビンの間に生理学的な特性の差異を与える分子メカニズムの解明に関する研究」を行うために、留学した。鹿庭正昭室長は、オランダで開催された第5回欧州接触皮膚炎学会に出席し、日本における眼鏡の先セルによる接触皮膚炎の原因化学物質としての着色剤中の染料の役割について発表した(平成12年5月11～13日)。土屋利江部長は、米国で開催された第3回国際組織工学会に出席し、フラーレン誘導体の顕著な軟骨分化促進作用について発表した(平成12年11月30日～12月3日)。

業務成績

1. 家庭用品関係

平成12年度の分析法設定、細胞毒性試験品目は以下の通りであった。

分析法作成：抗菌剤の2-(thiocyanomethylthio) benzothiazole(TCMTBT)、4,4'-tetramethylene-bis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide)(TMBCDPB)

細胞毒性試験：2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol(BNPD)、4,4'-dimethyl-1,3-oxazoline(DMO)、N,N'-hexamethylene-bis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide)(HMBCDPB)、zinc bis(2-pyridylthio-1-oxide)(ZPT)

2. 国際調和、国際基準

ISO/TC194 WG8(感作性試験)では、マウスの局所リンパ節増殖反応による試験法(LLNA, SLNA法)は、現時点では、時期尚早のため医療用具の感作性試験法として採用しないこととした。GPMT使用動物数についての討議が行われ、各国間の意見調整を行った内容の文書に修正され、FDISとなった。ISO/TC 198 WG4(生物指標)ではDIS 14161(生物指標使用者への要求)のFDISを基に議論、ISO 11138-1, 2, 3(生物指標製造業者への要求)は5年毎の見直しルールに従い、改正中である。

3. 国際調和関連会議への参加

ISO/TC194 WG8(医療用具の感作性試験)がデンマーク標準局で行われ、土屋利江が日本側代表として出席した(2000年10月25日)。

4. 特別行政試験

旧厚生省医薬安全局監視指導課(平成12年8月)および厚生労働省医薬局審査管理課(平成13年2月)の依頼を受け、歯科鑄造用金銀パラジウム合金「三和パラジウム合金」に関する金属含量試験を行った。

研究業務

I. 医用材料などの生体適合性に関する研究

I-1. 天然由来医用材料の生物学的安全性評価に関する研究

コラーゲン、キチン、アルギン酸塩およびポリ-L-ロイシンから成る創傷被覆材について、LPS汚染状況を検討した結果、アルギン酸塩製品には相当量のLPS汚染があること、一部にはヒト細胞に対して活性を示さないLPSが混入していた

(厚生科学研究費)。

I-2. 放射線照射をうけた医用材料の表面解析と細胞機能影響評価に関する研究

低分子量ポリL-乳酸に暴露されたマウス及びヒト骨芽細胞の増殖度, アルカリホスファターゼ活性, 石灰化度を経時的に測定し, マウス及びヒト骨芽細胞の分化過程に及ぼす影響の差異を明らかにした (国立機関原子力試験研究費)。

I-3. 金属酸化微粒子の生体適合性評価に関する研究

アナターゼ型酸化チタンは, 低濃度で著しい神経分化阻害作用を示したが, ルチル型酸化チタンは弱く, 酸化ジルコニウムは, 両者の中間の阻害強度を示した (科学技術振興調整費)。

I-4. 人工臓器材料の長期間安全性評価に有用な指標に関する基礎的研究

各種ヘパリン誘導体は, 成長因子との共存下, ヒト正常細胞の恒常性機能を亢進・抑制の両方向に変動させる事を明らかにした。低分子量ヒアルロン酸は, 癌化した細胞の増殖速度を上昇させ, MCAでイニシエートしたBalb3T3細胞の形質転換集の増加を認めた (HS 受託研究費)。

I-5. 医療用具・医療材料の有効性・安全性・品質評価に関する研究

20%の置換率でプロパンスルホン酸を導入した硫酸化ポリウレタンでは, 薄くコートした材料上で, 細胞形質転換活性陰性であった。設計した5種のポリアルキルエーテルポリウレタンの中で細胞間連絡を阻害せず, 優れた耐久性を有する生体適合性材料は, MDI/PHMO1000/BD系ポリウレタンであった (厚生科学研究費)。

I-6. マイクロマスカルチャーを用いた催奇形性の *in vitro* 試験に関する研究

超分子フラーレン誘導体の神経分化に及ぼす影響を調べた結果, 強い神経分化阻害活性があることが明らかとなった (経常研究費)。

I-7. 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究

医用材料として使用されている各種金属のイオンについて, 正常ヒト骨芽細胞における増殖阻害強度及び骨分化阻害強度を明らかにした (特別研究費)。

II. バイオ人工臓器に関する基礎的研究

II-1. QOLを指向した生体融和材料の新創出に関する研究

ヒト由来正常骨芽細胞の分化に対して接触した材料が与える影響を検討した結果, 微粒子の存在によって接触初期に細胞間連絡阻害が起きること, 骨分化に関連した酵素活性が低下し, 培養初期の細胞間連絡機能と骨分化との関連性が示唆された。また, これら機能低下と各種材料の特性との間に関連性があった (科学技術振興調整費)。

II-2. 自己化を獲得する機能組織の再生技術

ポリ乳酸等のラット胎仔肢芽軟骨分化に及ぼす影響を調

べた結果, 低分子量ポリ乳酸は, 軟骨分化を著しく促進し, 低分子量グリコール酸では, 同効果はなかった。PUで癌化した, ラット癌細胞株に, connexin43(Cx43) 遺伝子を導入すると, 蛋白発現および細胞間連絡機能が回復するとともに, 足場非依存的増殖活性が消失した。材料で癌化した細胞の正常化にCx43 遺伝子の導入が有効である (医薬品機構基礎研究プロジェクト)。

II-3. 遺伝子組込型人工臓器の安全性・有効性評価に関する基礎的研究

マウス軟骨前駆細胞へのconnexin43遺伝子導入による軟骨分化への影響は, 確認されなかった (科学技術振興調整費)。

III. 細胞・組織加工医療用具の品質等の確保・評価技術の開発に関する研究

III-1. 組織加工医療用具とウイルス感染動態に関する研究

組織工学使用ヒト細胞について, ウイルス5種 (EBV, CMV, HSV, HCV, パルボB19) について検査した結果, 陰性であった。4種の常在ウイルス汚染はなかった。天然由来コラーゲンを γ 線照射後, 細胞を培養し, HSV-1 ウイルス感染後のウイルス増殖能は, 50kGy γ 線照射コラーゲンでは, 感染力価が低下する傾向があった (厚生科学研究費)。

III-2. 組織加工医療用具に起因する免疫反応解析と評価に関する研究

ラット腹腔内に, 同系, 異系, 異種の3種の組織を含むメンブレンを埋入し, 組織の状態, 埋植動物の血液中のリンパ球サブセット (CD4, CD8) をFACSを用いて解析した。メンブレンに特殊な処理を施すことにより, 外からの免疫的な攻撃を防ぐ優れた免疫隔離膜の開発に成功した (平成13年5月職務発明として認定) (厚生科学研究費)。

III-3. 組織加工医療用具適用時の癌化予測のための評価技術の開発に関する研究

ヒト皮膚繊維芽細胞をポリ乳酸シート上で最高12週間培養し, テロメラーゼ活性をTRAP法で測定した結果, 検出できなかった。癌特異的human telomerase reverse transcriptase (hTERT) プロモーターの取得に成功した。欠失変異体を用いたプロモーター活性評価の結果, 翻訳開始点から上流286bpの領域が, 癌細胞に特異的なプロモーター領域である可能性が示唆された (厚生科学研究費)。

III-4. 幹細胞や前駆細胞分化誘導系を用いたハイブリッド型再生組織および器官の品質確保技術と評価法に関する研究

ヒト間葉系幹細胞から脂肪細胞への分化誘導系を構築した。カプロラクトン-乳酸共重合体のラット胎児由来軟骨前駆細胞および神経前駆細胞の分化能への影響を調べた。P(LA-CL)25 10000は, 軟骨分化を促進し, 神経前駆細胞の増殖分化は阻害することが明らかになった。3種の生分解性オリゴマーについて調べた結果, 化学構造の違い, 重合時の配合比が異なるオリゴマーでは, 阻害強度が異なった。組織再

生過程で分解され生成する低分子量ポリマーを迅速に評価することが、組織が再生していく過程に及ぼす影響因子の解析を正確に評価する上で有用である（厚生科学研究費）。

IV. 微生物および微生物由来物質に関する研究

IV-1. 成人性歯周炎に関する基礎研究と薬物開発への応用

歯周炎モデル動物実験系を開発し、歯周病ワクチンの薬効評価を行った。ワクチンは *P. gingivalis* によって惹起される歯槽骨吸収を顕著に抑制した。歯周病の進展に関与している Pg プロテアーゼ阻害物質を植物成分中から検索・同定した（HS 受託研究費）。

IV-2. 新課題医療廃棄物の処理システム構築に関する研究

TSE 廃棄物の適正処理システムの構築を目指し、加圧型アルカリ加水分解装置 WR2 の処理有効性を確認するため、処理した BSE 由来 TSE agent のバイオアッセイを行った（厚生科学研究費）。

V. 分析法の評価法の検討

化学分析法評価を精度を基準に行うための研究を行った。FUMI 理論に基づき、γ-トコフェロール代謝物 LLU- α の HPLC 分析（固相抽出、カラムスイッチングなどを含む）の調製誤差と測定誤差を調べた。また、生物発光分析の精度も調べた（HS 受託研究費）。

VI. インプラント用具の適合性解析法開発に関する研究

VI-1. 医用材料の物性・生物試験データベースに関する研究

既承認の医療用具に用いられている医用材料のデータベースに、試験用データを追加入力した。また、材料マスターファイルの作成に貢献した（経常研究費）。

VI-2. インプラント用具の埋植情報の集積と分析に関する研究

人工臓器の使用状況調査、眼内レンズ摘出事例のデータベース維持を各学会に依頼した（経常研究費）。

VI-3. 摘出インプラントの分析法の開発に関する研究

眼内レンズ屈折手術学会を中心に、物理・化学的分析を行い、標準的分析法を模索した（経常研究費）。

VI-4. 医療用具の不具合報告データベースに関する研究

米国・国内の不具合情報に関するデータベースを作成し、安全対策関係者のみが利用できるセキュリティを確保したインターネットでのシステムを構築した（経常研究費）。

VII. 医療用具の適正使用に関する研究

VII-1. コンタクトレンズ、眼内レンズの適正使用に関する研究

摘出された眼内レンズについて組織学的検討を行い、素材による違いを明らかにした。コンタクトレンズによる眼障害に関して検討を行った（厚生科学研究費）。

VII-2. 医療用具等の添付文書記載要領ガイド作成に関する研究

用具を 3 分類に大別すると共に、国際整合性も加味して記載項目の重要度を明確にし、「医療用具等の添付文書記載

要領ガイドブック」を作成した（厚生科学研究費）。

VII-3. 医療用具の安全性情報の報告・公開に関する研究

医療機関へのアンケートを基に、「医療用具安全性情報」の提供の仕方や報告書の書式について改善すべき点を明確にし、書式についても提案した（厚生科学研究費）。

VII-4. 医療用具の溶出試験情報の調査

歯科病院で使用されている手袋、義歯裏装材からのフタル酸エステル溶出について調べ、製品によって溶出量に差はあるものの、推定 1 日摂取量は TDI の最小値以下であることがわかった（厚生科学研究費）。

VIII. 医療用具の滅菌バリデーションにおけるバイオバーデン菌抵抗性の変動要因の究明

医療用具の滅菌バリデーション実施に伴って汚染菌（バイオバーデン菌）の測定が義務付けられた。バイオバーデン菌の滅菌に対する抵抗性は菌が置かれた担体の素材の違いに拠って変動する。その変動の原因について検討している。また、院内の空中浮遊菌、落下菌、透析液中の汚染菌を同定ならびに定量する信頼できる方法を検討している。

IX. 家庭用品に含まれる化学物質の安全性情報に関する研究

IX-1. 接触アレルゲンに関する情報の収集・提供に関する研究

日本接触皮膚炎学会刊の「接触アレルゲン解説書」において、ゴム添加剤、染料・着色剤（ペリノン系油性染料等）、抗菌剤等について発生状況、原因化学物質に関する情報収集を進め、日本語版、英語版の作成を行った（移替予算）。

IX-2. 抗菌防臭加工剤に関する情報の収集・提供に関する研究

市販抗菌防臭加工製品について、市場調査を行い、データベース化した。特に、加工剤の種類、成分名等について製品ラベルの表示内容の変化を調査した（移替予算）。

IX-3. 広域ネットワークを利用した家庭用品の安全性情報の収集・提供に関する研究

NIHS 家庭用品のホームページの更新を行った。室内空気汚染化学物質への行政取組、化学物質安全対策関連法律（化審法、毒劇法、PRTR 法、MSDS）にリンクした。さらに、全国衛生化学協議会家庭用品部会活動、公定分析法に関する文献を紹介した（移替予算）。

X. 家庭用品に含まれる化学物質の呼吸器暴露の安全性に関する研究

X-1. 家庭内空気汚染物質と化学物質過敏症の関連性に関する研究

ホルムアルデヒドとパラジクロロベンゼンを単独または併用してマウスに吸入暴露させたときの毒性学および免疫学的影響について検討した。指針値および許容値を越す濃度で暴露したが、毒性試験指標並びに化学物質アレルギー反応において著しい変化はなかった（厚生科学研究費）。

X-2. 家庭用品による家庭内空気の汚染に関する研究

「そばがら枕」による頭痛などを伴う健康被害事例で、ピ

レスロイド系防虫剤のフェノトリン, ピペロニルブトキシド等が枕の中袋に使用されていた。サンプルを入手できず, 原因化学物質の確認ができなかった(移替予算)。

XI. 家庭用品に含まれる化学物質の皮膚暴露の安全性に関する研究

プラスチック製眼鏡フレームの先セル事例において, ペリノン系油溶性染料のC. I. Solvent Orange 60およびC. I. Solvent Red 179が原因化学物質であった。天然ゴム製膝バンドでは, 2-mercaptobenzothiazole関連化合物が原因であった(移替予算)。

強い皮膚感作性を有するゴム老化防止剤p-phenylenediamine誘導体各種の同時分析法を開発し, ゴム長靴に応用した。比較的感作性が弱いとされ, これまでの老化防止剤の代替となると思われるN-(1-methylheptyl)-N'-phenyl-p-phenylenediamineの使用実績は認めなかった(移替予算)。

環境衛生化学部

部長 安藤正典

概 要

生活関連化学物質の安全性評価研究は, 経気道, 食品を除く経口としての水道水及び経皮の暴露経路からの媒体特有の変化などによる生物学的にあるいは分析化学的に評価する研究を実施している。平成12年度の研究業務は, 経口, 経気道, 経皮暴露の観点からの課題に対応する研究の他, その時々におけるそれぞれの分野における課題に対する研究としてDNAチップを用いた環境汚染化学物質に関連する疾病の遺伝子多型の検索とリスクアセスメントにおける不確実性の理論的検証を含めた研究に目を向けているところである。

室内空気に係わる課題では, 国民の関心が高い室内空気質のガイドラインなどの形で求められている。このため, 揮発性有機化学物質の個人暴露調査を室内空気中化学物質安全対策事業(厚生省生活衛生局化学物質安全対策室)と当所暴露評価研究との研究組織と内容とを合わせて実施し, 厚生省から発表された。更に, これを受けて, 現在室内空気中化学物質のガイドライン作りが進行し, その基礎的研究を実施している。

水道に係わる課題では, 水道法の改正に伴う検査体制や検査方法の開発が必要に条件になった。また, 2003年のWHO飲料水ガイドラインの大改正に向けて関連する化学物質の調査研究(農薬類, 金属類, ミクロシスチン, 非イオン界面活性剤など)を開始した。また, 微量の測定方法及び精度管理の体制を確立し, 厚生省と共に水道法20条指定検査機関に対して精度管理を実施した。

経皮に係わる医薬部外品・化粧品関連分野では, 皮膚に関連する基礎的研究として科学技術庁振興調整費による研究

である「日常生活において守る総合研究」として皮膚と生活環境とを結ぶ疾病であるアトピー性皮膚炎を主体とした基礎的研究, 診断機器の開発, 疾病の発症要因及び皮膚をケアする機能性化粧品の開発など, 多くの医学, 工学, 薬学等の大学と企業との共同研究を引き続き実施した。また, 生活環境に由来する多くの化学物質による経皮に係わる皮膚アレルギーや皮膚機能に与える影響などの新しい研究に取り組んでいる。

暴露研究では, 室内空気に係わる研究として室内化学物質の分析方法の開発やそれを用いた全国の状況についての研究を地方衛生研究所と共同で研究を実施した。ヒ素の暴露に関しては, インド・バングラディッシュー日本との多国間共同研究を西ベンガル州 Jadavpur 大学と研究を開始し, Jadavpur 大学 postdoctoral を 2 年間研究に従事させたこと及び本格的にインド・バングラディッシュヒ素汚染地域の人の血液, 尿, 爪, 毛髪及び食物などの試料についてヒ素の形態分析を行った。

平成11年に引き続き内分泌攪乱物質の生活環境における存在量調査が室内空気, 水道水及び化粧品について実施された。

業務成績

1. 空気関係

前年度に引き続き, 東京都内3カ所(霞ヶ関, 北の丸公園, 新宿御苑)の国設自動車排出ガス測定所において, 各種自動計測器を用いて大気汚染物質(一酸化炭素, 一酸化窒素, 二酸化窒素, 二酸化硫黄, オゾン, メタン, 非メタン炭化水素, 浮遊粒子状物質, ホルムアルデヒド)の常時測定を実施した(環境省環境管理局自動車環境対策課)。

2. 水道水質関係

微量の測定方法及び精度管理の体制を確立し, 厚生省と共に水道法20条指定検査機関に対して精度管理を実施した。また, 水道法の改正に伴う検査方法の開発についても実施した。

(厚生労働省健康政策局水道整備課)

3. 化粧品・医薬部外品関係

化粧品に添加されていることが禁止されている成分であるピチオノール及びジクロロフェンの試験法を作成した。

(厚生労働省医薬局審査管理課)

研究成績

1. 室内空気関連

1) 建築物内空気質の衛生管理基準の設定に関する研究

(1) 建築物の多様化に対応した新たな維持管理手法の構築に関する研究では, ビル管理法が制定以来, 30年近くになり維持管理上, 種々の問題点が浮上してきている。また, 新たな基準項目の追加なども含めてビル管理法の改正に向けて問題点の抽出, 検討を行った。特に, 追加項目候補であるホルムアルデヒド及びTVOCについて簡易測定法の評価試験等を実施した。(厚生科学研究費)

(2) ビル管理法の改正に伴う対象建築物の拡大に関連して、事前に対象建築物(社会福祉施設, 集合住宅)内における化学物質汚染(ホルムアルデヒド, TVOC)の実態調査を実施し, その実状を明らかにした。(厚生科学研究費)

2) 建築物内空気質の安全性に関する研究

(1) 喘息及びびびがんと関連危険因子のヒト暴露量に関する調査研究では, 建材, 内装材などから放散する有機リン酸エステル類の放散量試験を行い, トリブチルホスフェート, トリス(2-クロロエチル)ホスフェート, トリクレジルホスフェート, トリス(ブトキシエチル)ホスフェートなどの放散量を昨年に引き続き明らかにした。(大気環境学会)

(2) 室内空気中の化学物質が起因とされる疾患と化学物質との関連性解明に関する研究では, 化学物質過敏症等の発症に関与が指摘されているVOCs, HCHO, 有機リン化合物, フタル酸エステル類の実態調査を既築及び改築住宅を中心に行い, その実態を明らかにした。

3) 空気中の汚染物質の分析法に関する研究

(1) *o*-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンジル)ヒドロキシルアミンをシリカゲルに含浸させた捕集剤を作成し, この捕集剤を用いた室内空気中のアルデヒド類のHPLC法を検討した。(大気環境学会)

(2) 神経毒性や発ガン性が指摘されている有機リン化合物の粒子状及びガス状の形態別測定法並びに粒径別測定法の開発を行い, その実用性を明らかにした。更に, 本法を用いて居住環境内の粒径別分布, 特に, 粒径 $2.5\mu\text{m}$ 以下(PM_{2.5})の微細粒子の実態を明らかにした。(厚生科学研究費)

(3) シックビルディングシンドロームや化学物質過敏症等の発症に関与が指摘されているHCHO, VOCs, SVOCなどの中で, 特に, 家庭環境内でその使用が指摘されているピレスロイド系殺虫剤の形態別(粒子状及びガス状)測定法の検討を行った。(厚生科学研究費)

(4) 内分泌攪乱性化学物質として注目されているフタル酸エステル類の形態別測定法の基礎的検討, すなわち, 捕集媒体であるろ紙ブランクの低減化, 回収率, 汚染因子の解明などを行った。本法を居住環境内のフタル酸エステル類の実態調査に適用し, 粒子状及びガス状が常に混在していることを明らかにした。(室内環境学会)

(5) 居住環境内のホルムアルデヒド濃度がガイドライン値に適合しているか否かを評価する際, 現場サイドで簡単にホルムアルデヒド濃度を測定できる簡易計測器(燃料電池法)の評価試験を行い, その実用性を明らかにした。(環境省公害防止予算)

(6) シックハウス症候群等の原因物質として注目されている室内空気中のホルムアルデヒドの測定法について, JIS原案(DNPH-カートリッジ捕集HPLC法)を作成した。(財建材料試験センター)

2. 水道水質関係

1) 水質基準及び試験方法の設定に関する研究

(1) 農薬の測定方法に関する研究

水道水の原水及び浄水を対象とした分析法が確立している農薬類48農薬について, ガスクロマトグラフィー質量分析法による一斉分析法を設定し, この条件における各農薬の定量下限値を求めた。更に, 水道水の原水及び浄水を対象とした分析法が確立していないアメトリン, アミトラズ, ジメトエート, ジクロベニル, ピリプロキシフェンの5農薬について分析方法を検討し, 前述の48農薬に加えたガスクロマトグラフィー質量分析法による一斉分析法を設定した。更に, ジクロプロップについては, メチル誘導体化を行った後, ガスクロマトグラフィー質量分析法により分析する個別分析法を設定した。また, ジフルベンズロンについては, 紫外部吸光検出器もしくはフォトダイオードアレイ検出器を用いた高速液体クロマトグラフ法による分析法を設定した。(厚生科学研究費一真柄班)

(2) 水道水ならびに環境水における1, 4-ジオキサンの存在状況に関する研究

環境水からの1, 4-ジオキサン抽出法として, ポリスチレン系ゲルを充填した固相カートリッジにより疎水性物質を捕集した後, 活性炭を充填した固相カートリッジにより捕集する方法を用い, 全国の代表的河川の河川水に適用した結果, ガスクロマトグラフィー質量分析法による分析に妨害を及ぼす物質を除去できることを明らかにした。また, サロゲートを使用することにより, 精度よく分析を行うことが可能であることが明らかとなった。上記の方法を用い, 共同研究者の協力により, 全国数河川の河川水における1, 4-ジオキサンの実態把握を行った。(厚生科学研究費一真柄班)

(3) 内分泌攪乱農薬の分析方法の開発

内分泌系を攪乱する恐れのある農薬, メソミル, カルバリル, カルボフラン, ベノミル及びベノミルの加水分解産物の高速液体クロマトグラフ法による一斉分析法を設定した。(厚生科学研究費一真柄班)

2) 水道水の安全性評価に関する研究

(1) 界面活性剤の水道水源水域及び利水過程における挙動と適正管理に関する研究

1, 4-ジオキサンを曝露したラット肝細胞についてcDNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析を実施し, 発現量に変化する遺伝子を同定した。(環境省公害防止予算)

(2) ダイオキシン等内分泌攪乱環境汚染物質のヒト及び生態系に対するリスク評価に関する研究

シマジン, アトラジン及びプロパジンを検討し, マウス, ラット, モルモットのいずれの動物種においても主代謝産物は脱アルキル化体であることを明らかにした。その中で, アトラジンの脱エチル化体とプロパジンの脱イソプロピル化体は親化合物よりエストロゲン作用が強いことを, 蛍光偏光度法により明らかにした。(環境省公害防止予算)

ラットにおいて, アラクロールはCYP2B1/2分子種を強く誘導することを明らかにした。(環境省公害防止予算)

(3) 水域環境汚染物質の毒性評価法の開発に関する研究

In vitro系においてシトクロムP4501Aの指標となる7-エトキシレゾルフィン-O-デメチラーゼ及び7-メトキシレゾルフィン-O-デメチラーゼ活性を0.8pmol/assayまで測定する方法を開発した。(環境省公害防止予算)

(4) 水道水における化学物質の毒性, 挙動及び低減化に関する研究

ラット肝細胞のシグナルトランスダクション及び遺伝子発現に対する藍藻肝毒素の影響について検討を行った。その結果, Microcystin-LRによりMAP Kinase系及びSTAT系のリン酸化が亢進することを明らかにし, Microcystin-LR曝露で発現量が増加する13種類の遺伝子を同定した。(厚生科学研究費一真柄班)

(5) 内分泌攪乱化学物質の水道水からの暴露などに関する調査研究

2水道局モデル浄水場の浄水過程の各段階から分取した試料水の抽出濃縮試料に含まれるエストロゲン様活性及び蛍光物質を蛍光偏光光度法により検討した。浄水過程高度処理系のオゾン処理, 活性炭処理または生物活性炭処理により, エストロゲン様活性のリスクは削減されることが明らかとなった。蛍光偏光光度法では, 混在する蛍光物質が測定に影響することが示唆され, この方法での評価はエストロゲン様活性を高めに見積もる可能性があることが明らかとなった。

非イオン性界面活性剤生分解物4-tert-オクチルフェノールの塩素化体及び界面活性剤中の不純物である1,4-ジオキサンがいずれもラット肝細胞のCYP2Bを誘導し, その結果16 β -ヒドロキシテストステロン生成量を増加させ, 2-ヒドロキシエストラジオール生成量を減少させることを明らかにした。(科研費)

(6) 水域環境における内分泌観覧化学物質の次世代への影響評価確立に関する分子遺伝学的研究

アフリカツメガエルの発生初期胚において, 17 β -エストラジオールを暴露することにより転写発現量の変化が生じる遺伝子をcDNAマイクロアレイを用いて検索し, DNAデータベース情報からその遺伝子の同定を進めた。(環境省公害防止予算)

3) 生活関連化学物質の安全性評価に関する研究

(1) 地球環境汚染としての有害ヒ素の健康影響に関する研究

ヒト表皮角化細胞の遺伝子発現に対するヒ素化合物の影響についてcDNAマイクロアレイを用いて検討を行い, ヒ素曝露によって発現量が増加する16遺伝子及び発現量が減少する6遺伝子を同定した。更に, 特徴的な4遺伝子についてReal-time PCRによる定量的な発現解析を行った。

「日常生活における皮膚障害に関する研究」

アレルギー性疾患との関連が疑われる5遺伝子8SNPsについてMGBプローブアッセイによる判別法を開発した。

(4) 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

「UDP-グルクロン酸転移酵素の機能と発現制御機構に関する研究」

COS-1細胞で発現させた野生型及び3種類の変異型ヒトUGT1A1について, 抗癌剤Irinotecan代謝物(SN-38)のグルクロン酸抱合活性を速度論的に解析した。

3. 化粧品など経皮暴露関連

1) In vitro試験法を用いた化粧品の安全性評価法及びその国際ハーモナイゼーションに関する研究

本研究は, OECDガイドライン化が検討されている経皮吸収試験項目を城西大学薬学部森本教授と共同して実施した。実験方法は, 縦型のFranz型拡散セルを用い, 防腐剤の一種であるレゾルシンおよび4-クロロ-m-クレゾールが32°Cでモルモットの腹部剥離皮膚を透過する際の透過速度, lag time及び市販化粧水にそれら防腐剤を添加したときの透過速度, lag timeの変化を検討した(厚生科学研究補助金)。

2) 生活環境からのアトピー性皮膚炎等の増悪化学物質の検索と評価法に関する研究

化粧品, 家庭用品で接触皮膚炎あるいはアトピー性皮膚炎等の報告がなされている44種類の化学物質について, 肥満細胞の脱顆粒への影響やPorkweed mytogenで活性化された脾細胞からのIgM産生能に及ぼす影響について検討した。更に, 14種類の化学物質について, 表皮ケラチノサイトからのIL-1 β , IL-4放出に及ぼす影響を検討した(文部科学省生活・社会基盤研究のうち生活者ニーズ対応研究)。

4. 暴露評価研究関連

1) In vitro評価系を用いた環境汚染物質のアレルゲン性評価に関する研究

これまで検討した255種類の環境中に存在する化学物質の内, 各種のIn vitro試験の結果, 問題点が指摘された20種の化学物質の単独あるいはそれらの混液を用いて, 再度, 肥満細胞を用いる免疫異常亢進効果及びPokweed mytogenで活性化されたマウス脾臓細胞が産生するIgM産生能を指標とした評価を実施した。更に, その結果を河川水あるいは下水処理水に適応し, 今回確立したアレルゲン性を評価するIn vitro試験法の有用性を検討した。

(環境省未来環境創造型基礎研究推進制度)。

2) 地下水汚染に伴う広域的ヒ素汚染に対する地球環境保全のための環境計画に関する研究

地下水のヒ素汚染により, 大規模な住民被害が報告されているインド西ベンガル州の被害地域を対象にインド西ベンガル州のJadavpur大学環境科学部のDr. Chakraborti教授のグループと共同で研究を実施した。2回のインド西ベンガル州の地下水ヒ素汚染地域の現地調査を実施し, 地下水のヒ素汚染地域の飲料水, 住民の尿・毛髪, 爪及び食品材料あるいは灌漑用水を採取し, それら試料中のヒ素を含む各種元素の濃度及びヒ素代謝物の形態分析を実施した(環境省地球環境総合推進費)。

3) 分煙効果判定基準策定検討会

社会での喫煙による分煙を押し進めることが国際的にも国内的にも高まっている。しかしながら、国内的には分煙に対する理解に欠ける社会的構造もあることは否めない。このことから、分煙を社会で定着させるための分煙効果を判定することが求められ、そのための喫煙や分煙における健康影響、発生する化学物質などについて検討した(厚生労働省健康局生活習慣病対策室)。

食 品 部

部 長 豊 田 正 武

概 要

平成12年度の食品衛生分野において特記すべき事は、遺伝子組換え食品の表示が平成13年4月より義務化されることとなり、食品中における遺伝子組換え食品の検知法が必要となったことである。当部も厚生労働省のバイオ食品に関する研究班に分担研究班として参加し、組換えDNA技術応用食品の検査方法(通知)を作成するとともに、消費者団体より指摘された市販トウモロコシ加工食品への安全性未確認遺伝子組換えトウモロコシ(スターリンク)混入の有無について分析を実施し、その混入を確認した。基準課は西暦2000年以降も引き続き毎年新たに十数農薬に残留基準値を設定する目標を立て、当部は分析法作成及び基準値設定の部分で全面的に協力し、214農薬の残留基準値の設定が可能となった。監視安全課と協力しダイオキシン類等の食品汚染実態調査及びトータルダイエットスタディーによる1日摂取量を調査し、平成11年度の平均的な食事由来のダイオキシンの1日摂取量は2.25pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした。

通常業務として、例年通り、食品中の有害成分としての残留農薬、残留動物用医薬品、環境汚染物質、天然有害物等に関する研究、照射食品の検知法に関する研究、また組換え食品のアレルゲン性の実験動物による評価に関する研究、さらに有用成分として、抗アレルギー成分、抗酸化成分等の検索及びその生化学的研究を続けている。

人事面では、平成13年4月1日付けで合田幸広室長が生薬部長に昇任した。平成12年12月1日付けで大阪支所食品試験部天倉吉章研究員が当部へ配置換えとなり着任した。科学技術庁長期在外研究員として1年間カナダ国マックマスター大学医学部に留学していた穂山浩研究員が平成12年9月16日所定の成果を挙げ帰国した。平成12年12月1日より科学技術特別研究員として受け入れていた佐久嶋順一郎博士が平成13年3月31日に退所し小野薬品工業株式会社に就職した。また平成12年4月1日よりHS流動研究員として受け入れていた六鹿元雄博士が平成13年3月

31日に退所し食品添加物部研究員として採用された。五十鈴川和人博士を平成13年4月1日よりHS財団流動研究員として受け入れた。

海外出張では合田幸広室長はFAO/WHO合同バイオテクノロジー応用食品専門家会合出席のためスイス国・ジュネーブ市に出張(平成12年5月28日～6月4日)した。豊田正武部長及び合田幸広室長は、遺伝子組換え食品の検知法の開発に関するJRC-ILSIワークショップに出席のためベルギー国・ブラッセル市に出張(平成12年12月10日～15日)した。また松田りえ子室長は、第23回FAO/WHO合同食品規格計画分析サンプリング部会に出席のためハンガリー国・ブタペスト市に出張(平成13年2月24日～3月4日)した。

研究業績

1. 食品中の有害物質に関する事項

1) 食品中の残留農薬

ア) 残留農薬の迅速分析法の開発に関する研究

超臨界流体抽出を用いた野菜・果実中の残留農薬の多成分分析法を開発した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

イ) 残留農薬基準値未設定農薬の残留分析に関する研究

エチクロゼートの残留分析法を確立した(厚生労働省食品保健部基準課)。

ウ) 残留農薬告示分析法見直しに関する研究

ジクロロボス及びトリクロロホン、トリフルミゾール、アミトラズについて、コラボラティブスタディーを行い分析法を評価した(厚生労働省食品保健部基準課)。

エ) 食品中の農薬分析の基礎的研究

130農薬を用いて、GC/MSへの大量注入条件の最適化を行った。

オ) 農作物における複数農薬の残留実態調査研究

農薬残留頻度が高い農産物について複数農薬残留実態調査を実施した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

2) 内分泌攪乱化学物質に関する研究

市販魚中のノニルフェノールを分析し、汚染濃度と包装材料との関連を明らかにした(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

3) 有機スズ化合物の衛生化学的研究

ラットに投与したTBTCは肝臓で酸化された後、メルカプツール酸として排泄される事を明らかにした(科学技術庁)。

4) 畜水産食品中の残留動物用医薬品の試験法に関する研究

エプリノメクチン、チルミコシン及びレバミゾールの検査法を確立し、実態を調査した、また24種の動物用医薬品の一斉スクリーニング法を確立した(厚生労働省食品保健部監視安全課)。

5) 食品中のtert-ブチルフェノール類の実態調査研究

魚・野菜等各種食品中のtert-ブチルフェノール類の分析法を作成し実態を調査した。

6) 食品中のダイオキシン類に関する研究

ア) 食品中ダイオキシン異性体の調査に関する研究

ほうれん草・小松菜等の葉菜類において、23478-PeCDFがTotal TEQの指標となり得ることを示した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

イ) ダイオキシン類の外部精度管理に関する研究

15機関について標準試料を用いて外部精度管理を実施した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

ウ) ダイオキシン類の汚染実態調査に関する研究

94種食品中のダイオキシン類及びコプラナラーPCBの汚染実態調査を行ない、食品中の濃度が調理により減少することを明らかにした(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

エ) ダイオキシン類の1日摂取量に関する研究

16トータルダイエット試料により1日摂取量を推定し、平成11年度は2.25pgTEQ/kgbw/日であることを明らかにした(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

6) かび毒の分析法及び汚染実態調査に関する研究

クリーンアップに多機能カラムのみを用いた香辛料中アフラトキシン分析法を開発した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

2. 汚染物モニタリングと情報

1) 全国から収集されたモニタリングデータは約286万件に達した。これら保存データの食品部サーバへの移管を完了した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

2) 全国10機関からのトータルダイエット試料をもとに農薬・重金属等汚染物について摂取量を推定した。22年間の摂取量データをまとめて冊子とした(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

3. 食品成分とその変質物に関する研究

1) 食品成分分析の迅速高感度化に関する研究

酸化電位の高いぶどう種子プロシアニジン少量体を電気化学検出器でng/mlで検出できた。

2) 抗酸化物質の生理機能解明に関する研究

ぶどう種子プロシアニジンが*in vitro*, *in vivo*で抗アレルギー活性を示すことが解った(特別研究)。

3) 実験動物を用いた食品のアレルゲン性評価手法の確立に関する研究

NCマウス, w/wマウスを用いたOVA連日投与による感作成立を明らかにした。

4. 新開発食品等の評価に関する研究

1) バイオテクノロジー応用食品の安全性評価に関する研究

ア) 安全性の確認された組換え大豆及びトウモロコシからの品種特異的な組換え遺伝子の検知法を開発し、スクリーニング法及び定量分析法を確立した(厚生労働省食品保健部

生活安全総合研究)。

イ) 安全性未確認の遺伝子組換えトウモロコシ、パパイヤ、ニューリーフプラスジャガイモについて定性的検知法を開発した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

ウ) スナック菓子からの組換え遺伝子(スターリンク)の検知を行い混入を確認した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

2) 遺伝子組換え食品の腸内分解性・アレルゲン性に関する研究

ア) 2種新規産生蛋白質及び抽出物は人工胃液で速く分解することを明らかにした(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

イ) 加熱処理Cry9C蛋白質について消化酵素分解性の促進を確認した(厚生労働省食品保健部生活安全総合研究)。

3) 新開発食品の食品化学的特性の解析と評価に関する研究

ア) 人参投与により非感作マウス消化管の腸管膜リンパ節においてT cell比率減少とB cell比率上昇を認めた(HS財団受託研究)。

イ) 赤大根由来成分のうちフェロイル基含有アントシアン類にヒスタミン遊離抑制活性を認めた(HS財団受託研究)。

ウ) りんご未熟果実より精製したプロシアニジン1~5量体の血清蛋白質結合性と抗アレルギー活性発現との関係を明らかにした(HS財団受託研究)。

エ) 里芋中のラノステロール合成酵素阻害活性成分を単離し構造決定した(HS財団受託研究)。

5. 照射食品の判定と健全性に関する研究

1) 照射食肉の検知に関する研究

照射冷凍肉の検知に関し、コメットアッセイ法の実用化検討を行った(国立機関原子力試験研究費)。

照射肉の検知に関し、炭化水素法の検討を行い、実用性を検証した(国立機関原子力試験研究費)。

ミトコンドリアDNA法の自動化に必要な検討を行った。

2) 照射スパイス類の検知に関する研究

照射されたスパイス類の検知法に関する文献を調査した(厚生労働省食品保健部基準課)。

3) 照射食品の安全性に関する文献を調査した(厚生労働省食品保健部生活総合安全研究)。

食品添加物部

食品添加物部長 米谷民雄

概 要

当部における主要業務は、香料を含む化学的合成添加物や天然添加物、器具・容器包装、玩具等に関する試験・研究

業務であるが、その他に、「食品添加物公定書」、「同英文版」及び「食品中の食品添加物分析法」に関する調査・検討を行った。また、ヒューマンサイエンス振興財団の受託研究として、「遺伝子操作技術等により生産される食品添加物の化学的安全性評価に関する研究」を行った。

人事面では、平成12年4月1日より三瀬勝利副所長が部長事務取扱であったが、同年7月1日付けで米谷民雄第二室長が部長に昇任し、その後任として山崎壮機能生化学部第一室長が配置換えとなった。また、食品用器具・容器包装業務の重要性から第三室の増員要求が認められ、科学技術特別研究員の六鹿元雄博士が平成13年4月1日付けで採用された。

海外出張としては、石綿肇第一室長がFAO/WHO合同食品規格計画第33回食品添加物汚染物質部会及び特別作業部会に出席のため、オランダに出張した(平成13年3月9日～3月16日)。また、河村葉子第三室長が第55回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会に出席のためスイスに(平成12年6月7日～6月17日)、第2回食品包装に関する国際シンポジウムで発表のためオーストリアに(平成12年11月6日～11月12日)、KFDA/NITR内分泌かく乱化学物質国際シンポジウム2000で講演のため韓国に(平成12年12月11日～12月14日)出張した。

業務成績

- (1) 地方衛生研究所、厚生労働省指定検査機関の協力の下に、食品中からの食品添加物分析法の検討を行った(食品添加物規格基準設定費、医薬局食品保健部基準課)。
- (2) 第7版食品添加物公定書中のタール色素試験法及び各条に関わる正誤について見直し及び訂正を行った(食品添加物規格基準設定費、医薬局食品保健部基準課)。
- (3) 糖質関連酵素を対象に、酵素規格に必要と考えられる項目の検討を行った。また、日持ち向上剤ホコッシ抽出物について、製品中の主成分bakuchiolの分析法の開発及び主成分の単離精製と同定を行った。また、食品からのホコッシ抽出物の分析法を新たに開発した(天然添加物指定制度実施事業費、医薬局食品保健部基準課)。
- (4) 天然苦味料レイシ抽出物の主成分及び微量成分を分析した。その結果、レイシ抽出物はganoderic acid A, G等を主苦味成分とし、ganoderic acid B, C1, C2, G, H, ganolucidic acid A等を微量成分とするラノスタン型トリテルペノイドの複雑な混合物であることがわかった(食品添加物規格基準設定費、医薬局食品保健部基準課)。
- (5) 既存添加物製造業者が有する社内規格の実態調査に協力した(食品添加物規格基準設定費、医薬局食品保健部基準課)。
- (6) ポリエチレン、非フタル酸エステル含有ポリ塩化ビニル及び天然ゴム製使い捨て手袋について溶出試験を実施し、蒸発残留物、溶出金属、溶出添加剤等を調べた(容器包装等試験検査費、医薬局食品保健部基準課)。

(7) 特別用途食品評価検討会第2部会、第5部会及び新開発食品調査部会(医薬局食品保健部新開発食品保健対策室)、食品衛生調査会食品規格部会精度管理分科会(医薬局食品保健部監視安全課)、医薬品添加物規格の国際調和作業(医薬局審査管理課)、医薬品添加物規格検討委員会(医薬局審査管理課)等における具体的作業に協力した。

研究業績

1. 食品添加物の規格基準に関する研究
 - (1) 既存添加物の規格設定のための検討
既存添加物のベニバナ赤色素について、従来製法と酵素反応製法による色素成分の異同を検討した。その結果、主色素は共にカルタミンであった。従来製法の製品に赤色の副色素が認められたので、構造解析を行った。酵素反応製品には、従来製法製品と異なる色素成分は残存しないと考えられた(厚生科学研究費、医薬局食品保健部基準課)。
 - (2) 規格試験法、分析法からの有害試薬の除去
「第7版食品添加物公定書」の中で有害試薬を使用しない代替試験法を作成する必要がある試験法について、国内外の食品添加物および医薬品の規格における試験法を比較し、代替試験法への適用の可能性と今後の検討方針を示した。また、「第2版食品中の食品添加物分析法」の中で、ベンゼンを用いた分析法を採用している水溶性アナトーについて、代替試験法の作成を目的に分析法の文献調査をした(厚生科学研究費、医薬局食品保健部基準課)。
2. 食品添加物等の安全性に関する研究
 - (1) 1998年度(平成10年度)の行政検査を基にした保存料の摂取量の推定
1996年度の全国の食品添加物の行政検査結果に基づく食品添加物の摂取量調査について、16品目全て終了した。1994年度の結果と比較したところ、ジフェニルの摂取量が激減した以外は大きな変化はなかった。また、1998年度の行政検査結果について整理を開始した(厚生科学研究費、医薬局食品保健部基準課)。
 - (2) 腐敗したワイン中にソルビン酸エチルエステルが生成することが確認されているが、ソルビン酸を使用したワインでは正常ワイン中にも同物質が微量ながら存在する事を確認した(食品添加物規格基準設定費、医薬局食品保健部基準課)。
 - (3) 粉末スープ中のポリソルベートの分析法を検討した。非塩素系溶媒で抽出し、シリカゲルカートリッジカラムと少量の溶媒で精製後、溶出したポリソルベートとチオシアン酸コバルトとの反応生成物をGPCカラム使用のHPLCにより定量する方法を開発した。定量限界は0.04mg/gであった(食品添加物規格基準設定費、医薬局食品保健部基準課)。
 - (4) 食品中の未許可添加物の分析法の開発
食品中の指定外添加物の分析法の開発を行った。輸入食品中の不明着色料の分離・精製法を検討し、TLC及びHPLCで同定した。カルミン酸を原料として合成された色素であった

(厚生科学研究費, 医薬局食品保健部基準課)。

(5) たばこ含有物質による健康増進に及ぼす影響に関する研究. たばこの葉の添加物の分析

たばこの煙中に移行する添加物及び化学成分について検討するための基礎的研究として, たばこ製品に使用されている国内栽培のタバコ (*Nicotiana tabacum*) 中の中〜高極性成分について検討した. その結果, 主成分の nicotine 以外に 8 種の化合物を単離・同定した (厚生科学研究費, 健康局総務課)。

(6) HPLC/ICP-MS 法による A1 と生体成分・食品成分・食品添加物の結合の解析

健康人血清中における A1 のトランスフェリン (Tf) への結合状態を調べるために, A1 の高感度分析が可能な高分解能 (HR) ICP-MS を検出器とする HPLC 法 (HPLC/HR-ICP-MS 法) を用いて, A1 において 0.1 ppb レベルでの検出を可能とする方法を考案し, その方法により, 健康人血清中の A1 が Tf の N-ローブに結合していることを, はじめて明らかにすることができた (科学技術振興費)。

(7) 衛生試験法の放射性物質試験法に ICP-MS を用いたウランの測定法を収載するために, 基礎的検討を行った。

(8) 必須アミノ酸製品等による健康影響に関する調査研究

1999~2000年に公表されたトリプトファン製品による好酸球増多筋肉痛症に関する文献を調査し, 現段階での結論を提言した (厚生科学研究, 医薬局食品保健部監視安全課)。

3. 食品添加物の開発手法及び食品添加物の品質・安全性の評価・試験方法に関する研究

(1) 遺伝子操作技術等により生産される食品添加物の化学的安全性評価に関する研究

天然抽出物に糖を付加して製造された食品添加物である酵素処理カンゾウの化学的安全性評価を目的として, 構成成分の単離と構造解析を行った. 新規化合物を含む 6 種の成分の構造を明らかにした. いずれも glycyrrhizin 及びその光学異性体が 1 ~ 2 個のグルコシル化を受けた化合物であった. 官能試験の結果, 1 個グルコシル化された化合物は甘みが強く, 2 個以上グルコシル化された化合物の甘みは sucrose と同程度しかないことがわかった (創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業)。

4. 器具・容器包装等の安全性に関する研究

(1) 内分泌かく乱物質の食品用器具・容器包装中の検索と食品への移行性, 並びに環境経由食品汚染の評価手法の開発

ジブチルスズ, ジオクチルスズなど 9 種類の有機スズ化合物の原子発光検出器を用いた分析法を開発し, ポリ塩化ビニルなどのプラスチック, ゴム, シリコン製品について調査したところ, 塩ビ容器や手袋, シリコン加工シートから各種有機スズ化合物が検出された (科学技術振興調整費, 文部科学省)。

(2) ポリ塩化ビニル製手袋中の可塑剤及びノニルフェノールの溶出に関する研究

ポリ塩化ビニル製手袋に残存するフタル酸エステル, アジピン酸エステル及びノニルフェノールについて, 食品擬似溶媒およびナタネ油を用いて, 各種試験温度及び試験時間における溶出試験を行い, それらの溶出傾向を明らかにした (厚生科学研究費, 医薬局食品保健部基準課)。

(3) ゴム製器具・容器包装中の間接添加物に関する研究

新たに食品用途に使用されるようになったニトリルゴム手袋について, 各種食品擬似溶媒を用いて蒸発残留物, 溶出金属等の試験, 溶出物の同定及び定量を行うとともに, アクリロニトリルモノマーの残存量を測定した (厚生科学研究費, 医薬局食品保健部基準課)。

(4) 生活関連製品中の内分泌かく乱化学物質と溶出物の変化に関する研究

乳幼児が玩具等を舐めたりする時間と大人が玩具試験片を chewing したときのフタル酸エステル溶出量を基に, 我が国の乳幼児における玩具由来のフタル酸エステルの一日推定摂取量を算出した. また, 平成 12 年度に購入した玩具について可塑剤の実態調査を行い, 平成 10 年度の調査結果と比較した (厚生科学研究費, 医薬局食品保健部基準課)。

有機化学部

部長 宮田直樹

概要

平成 12 年度の研究業務として, 1) 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究, 2) 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究, 3) 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究, などを行った. 主な研究プロジェクトとしては, 前年度から引き続き, 科学技術庁科学技術振興調整費総合研究「機能性材料ライブラリー創製を目的とした固相精密合成法の開発」, 厚生科学研究補助金による「化学物質の活性酸素毒性の定量的評価手法に関する研究」, 医薬品機構の保健医療分野における基礎研究推進事業「コンピュータ分子設計法の高度化とその有効性の実験的検証」の分担研究課題「コンピュータ分子設計による核内レセプターリガンド候補化合物の合成と構造解析」, 及び, 国立医薬品食品衛生研究所特別研究「生物システムに作用する化学物質の機能と三次元構造相関の解明」を実施した。

人事面では, 末吉祥子第二室長が平成 13 年 3 月 31 日をもって定年退職した. 末吉室長は, 昭和 39 年に当所 (製薬研究部: 現有機化学部) に採用され, 37 年にわたり当部の有機化学研究の中核的存在として活躍した. また, 局方収載医薬品や化粧品原料に関する会議などにおいて, 規格基準の作成に大きく貢献した. 平成 13 年度は, 有機化学部客員研究員として引き続き研究協力をお願いしている. また, 末吉室

長の退職にともない、平成13年4月1日付けで、第二室長に栗原正明第一室長が異動するとともに、同日付けで第一室長に福原潔主任研究官が昇任した。欠員一名については、現在公募（準備）中である。

学会出席のための短期外国出張としては、宮田が、平成12年5月13日より21日までカナダに出張し、トロントで開かれた197th Meeting of the Electrochemical Society (第197回電気化学会) に出席し、水溶液中で光励起C60が還元的条件下スーパーオキシドを発生する反応機構について研究成果を発表した。また、栗原が、平成12年9月8日より17日までフランスに出張し、モンペリエで開かれた26th European Peptide Symposium (第26回ヨーロッパペプチドシンポジウム) に出席し、コンピュータ計算によるオリゴペプチドのコンフォメーション解析について研究成果を発表した。また、宮田、末吉、丹野正幸主任研究官が、平成12年12月14日より19日まで米国のホノルルで開かれた2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (環太平洋国際化学会:2000) に出席し、宮田はフラレンから生成する活性酸素種について、末吉は酸化条件でのNOの発生について、丹野はN-ニトロソアミンからのNOの発生について、最近の研究成果を発表した。また、宮田が、平成12年12月21日より12月23日まで台湾のマイアオリで開かれたThe 4th Taiwan-Japan Cooperative Meeting of Fullerene Science and Technology(フラレンの科学技術に関する第4回台湾-日本協力会議) に出席し、光励起フラレンのDNA切断作用について研究成果を発表した。

長期外国出張としては、山越研究官が、科学技術振興事業団長期在外若手研究員としてスイス連邦工科大学F. Diederich教授のもとで「人工超分子による選択的分子認識と機能発現に関する化学的研究」の研究を行っていたが、平成13年3月29日帰国した。

研究員の受け入れについては、昨年度から引き続き、中西郁夫博士が流動研究員（科学技術振興事業団科学技術特別研究員）として、また、寒水壽朗博士が医薬品機構の派遣研究員として研究に参画した。また、日本大学生物資源科学部助教授西尾俊幸博士が、引き続き協力研究員として核磁気共鳴装置を利用した生理活性糖誘導体の構造並びに機能解析に関する研究を行っている。

厚生省試験研究機関共同利用大型機器（傾斜磁場型600MHz核磁気共鳴装置）及び所内共同利用機器（500,400,及び400MHz核磁気共鳴装置）の管理は、栗原および福原が行った。なお、共同利用機器運用業務は、佐藤由紀子非常勤職員が行った。

有機化学部主催の特別講演会として、平成13年1月19日に「生細胞プローブの開発研究（一酸化窒素、一重項酸素、亜鉛などの検出）」を開催した。

宮田と末吉は、厚生労働省日本薬局方部会名称調査会委員

として、日本薬局方の規格の作成、並びに、収載品の化学名や構造式の決定と改正に従事した。また、宮田は、名称調査会新薬名称分科会委員として医薬品の一般名(JAN)の決定に、また、世界保健機関/国際医薬品一般名命名委員会(WHO/INN)委員として国際一般名(INN)の選定作業に従事した。また、末吉は、日本化粧品工業連合会全成分表示名称専門委員会命名部会のアドバイザーとして、化粧品全成分表示名称リストの作成に協力した。

研究業績

1. 有用生理活性物質の合成及び化学反応性に関する研究
1) 非ペプチド型HIVプロテアーゼ阻害剤の分子設計と合成:前年度までに設計を完了した、非ペプチド型HIVプロテアーゼ阻害剤の合成を達成した。(一般研究費、平成10-12年度)
- 2) 薬効成分を有する天然物の安全性に関する研究:Aristolactam I, IIのワンポット合成法を開発し、大量合成を行った。(厚生科学研究費補助金、平成10-12年度)
- 3) 酵素反応がトリガーとなり活性化されるエンジン類の分子設計と合成:アルコールの脱保護をトリガーとするエンジン分子の合成を完了し、脱保護によりバグマン環化反応が進行することを明らかにした。(文部省科学研究費補助金、平成11-12年度)
- 4) ジアゾニウム発生化合物を利用した生理活性物質の合成と解析:N-ニトロソアミド誘導体をジアゾニウム源としてアクリル酸エステル類と反応させると、従来法に比べて高収率でヘック生成物を得られることを明らかにした。(一般研究費、平成12年度)
- 5) 生理活性を有するポリアゼン類の無溶媒条件下合成法に関する研究:ポリアゼン化合物の無溶媒条件下合成法を検討し、新規アザポリエン類を合成した。(一般研究費、平成11-13年度)
- 6) 光活性型NOドナーの開発:DNAに親和性を有する光活性型NOドナーとしてアントラセンのニトロ誘導体の分子設計と合成を行った。(一般研究費、平成11-13年度)
- 7) 生物システムに作用する化学物質の機能と三次元構造相関の解明:サイトカラシン類L-696,474の構造を基にHIVプロテアーゼ阻害剤の分子設計を行った。(国立衛研特別研究費、平成9-14年度)
- 8) 機能性材料ライブラリー創製を目的とした固相精密合成法の開発:フレロプロリン誘導体およびフレロピロリジン誘導体の効率的合成法を確立した。またこれらの誘導体の固相結合反応を検討し、固相精密合成に利用可能なフラレン結合ポリマーの合成を達成した。(科学技術庁振興調整費、平成11-13年度)
- 9) 一酸化窒素・ヒドロキシルラジカル同時発生化合物の開発:一酸化窒素とヒドロキシルラジカルを同時に発生する化合物としてピリジンN-オキシド基を有する芳香族ニトロソ化合物の合成を行った。(文部省科学研究費補助金、

平成12-13年度)

10) 新規ヒドロキシルラジカルドナーの開発: *N*-オキシド化合物は、還元剤存在下、好氣的条件下ではスーパーオキシドを発生し、嫌氣的条件下ではヒドロキシルラジカルを発生することを明らかにした。さらに活性酸素生成機構の構造化学的解析を行った。(文部省科学研究費補助金, 平成12-13年度)

2. 有害物質の構造決定及び毒性評価に関する有機化学的研究

1) ポリヒドロキシ芳香族炭化水素の生体に及ぼす影響に関する研究: ポリフェノールのキノン代謝物について、DNA切断活性と8-oxodGの生成量および還元特性について解析をおこない、DNAに対する酸化損傷反応はキノンの一電子還元特性と相関することを明らかにした。(一般研究費, 平成9-13年度)

2) 化学物質の活性酸素毒性の定量的評価手法に関する研究: 還元的条件下で、種々のキノンおよびニトロアレン類から発生する活性酸素種(スーパーオキシド)の生成量を電気化学的手法で解析し、定量化を達成した。(厚生科学研究費補助金, 平成11-13年度)

3) 抗酸化剤の有効性と安全性に関する研究: カテキン等のポリフェノールはフェントン系によって発生した活性酸素によるDNA切断反応を抑制することを明らかにした。(一般研究費, 平成12-13年度)

3. 薬物と生体分子の相互作用の解析に関する研究

1) 人工超分子による選択的分子認識と機能発現に関する化学的研究: 温度変化によりスイッチする包摂化合物を合成し、溶液中でのコンフォーメーション変化、ゲスト化合物とのバインディングについて明らかにした。又、走査型トンネル顕微鏡を用いて、単分子レベルでの分子の観察に成功した。(科学技術振興事業団長期在外若手研究, 平成11-12年度)

2) コンピュータ分子設計法の高度化とその有効性の実験的検証: レチノイド活性候補化合物として合成した環状ウレア化合物8種の生物活性を検討し、3種が高い細胞分化活性を有することが明らかとなった。(医薬品機構基礎研究推進費, 平成9-13年度)

3) DNA認識ペプチド誘導体による遺伝子発現の制御に関する研究: 低分子化合物による遺伝子発現の制御を目的として、転写調節因子のDNA結合ドメインのペプチドモチーフにDNA切断活性を有するアミノ酸を導入した化合物を分子設計した。(一般研究費, 平成9-13年度)

4) 光励起されたC60, C70の生体分子との反応に関する研究: 短時間レーザー照射法などを利用することにより、シクロデキストリンで水溶化したC60の光励起体のNADHによる還元速度およびC60アニオンラジカルから酸素への電子移動速度を求めることに成功した。(一般研究費, 平成10-13年度)

以上の研究は、志茂雅敏実習生(日本大学 生物資源科学

部農芸化学科 生物有機化学研究室: 奥忠武教授), 木村光宏実習生(芝浦工業大学工学部工業化学科生物化学研究室: 浦野四郎教授), 及び、所内関連各部の協力を得て行った。

また、研究の成果は、有機合成化学講演会(福岡), 日本環境変異原学会第11回公開シンポジウム(東京), 第22回磁気共鳴医学会・第4回SFRR Japan合同学会(東京), 第19回フラーレン総合シンポジウム(桐生), CBIミレニアムシンポジウム2000年大会(東京), 26th European Peptide Symposium(フランス), Xth Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research(京都), 第15回生体フリーラジカル研究会(東京), 第26回反応と合成の進歩シンポジウム(大阪), 日本環境変異原学会第29回大会(仙台), 第20回メディシナルケミストリーシンポジウム/第9回日本薬学会医薬化学部会合同年会(東京), 2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies(アメリカ), The 4th Taiwan-Japan Cooperative Meeting of Fullerene Science and Technology(台湾), CBI学会第201回研究講演会(東京), The 20th Fullerene General Symposium(岡崎), UK Macrocyclic Conference(イギリス), The 199th Meeting of The Electrochemical Society(アメリカ), 第121回日本薬学会年会(札幌), 日本ビタミン学会第53回大会(兵庫), などの学会で発表するとともに, Chem. Pharm. Bull., Peptides 2000, Fullerenes, Environ. Mutagen Res., J. med. Chem., Org. Lett., Helv. Chem. Acta., Biochem. Biophys. Res. Comm., 磁気共鳴と医学, 薬学雑誌, 生体内一酸化窒素プロトコール, などの学術誌, 及び, 厚生科学研究報告書, 医薬品機構研究成果報告書, 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究報告書, 科学技術庁科学技術振興調整費(総合研究)成果報告書, 文部省科学研究費(基盤研究)報告書, などに公表した。

機能生化学部

部 長 澤 田 純 一

概 要

平成12年度の研究業務として、免疫系細胞の機能に関する研究、生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発、モノクローナル抗体の機能変換等に関する研究、イムノアッセイ等を用いる微量分析法の開発等を継続して行ったが、主たる研究業務は、薬物アレルギー、食物アレルギー、プリオン蛋白に関わる研究であった。また、平成12年度より、薬剤反応性遺伝子解析による疾病対策・創薬推進事業を行うプロジェクトチームに参加し、遺伝子多型解析を開始した。また、池淵第二室長を中心にRI管理に関する業務を行った。

人事面では、引き続き池淵第二室長が、医薬安全局安全対

策課の併任官として、医療放射線の規制緩和及び医療法施行規則等の改正に関する業務を担当した。また、平成12年7月1日付けで、山崎壮第一室長が食品添加物部第二室長に異動し、これに伴い手島玲子主任研究官が第一室長に昇格した。次いで、平成12年10月1日付けで、中村亮介博士が新規採用された。また、長年にわたり当部に貢献した池淵秀治第二室長が平成13年3月31日付けで定年退官し、これに伴い斎藤嘉朗主任研究官が平成13年4月1日付けで第二室長に就任した。

研究業績

1. 免疫担当細胞の機能に関する研究

(i) 免疫毒性試験法及び薬物等による免疫毒性に関する調査研究を継続した。また、フタル酸エステル並びに含窒素系農薬をモデル系として用い、アレルギー亢進指標をいくつか検討した(厚生科学研究費)。

(ii) 即時型アレルギー発症機構を解明する目的で、画像処理装置を用いて好塩基球細胞内情報伝達物質の動態に関する研究並びに神経系細胞との相互作用に関する研究を行った。また、環境化学物質並びに薬物による過敏症の安全性評価への応用を目的として、マスト細胞から遊離されるケモカイン等の種々の因子の測定法並びに細胞内遺伝子発現に関する検討を行った(特別研究費、文部省科学研究費)。さらに、食品及び遺伝子組換え食品のアレルゲン性並びにアレルギー促進活性を調べるために、アレルゲンの調製、in vitro分解性試験法の開発、動物モデルの開発、及びヒト血清を用いるin vitroでの抗原性の確認法に関する研究を行った(厚生科学研究費)。

(iii) 薬物アレルギーのin vitro試験法を開発する目的で、抗原提示蛋白質に結合するペプチドの標識法について、さらに検討すると共に、ペプチドに対する抗体を調製した(国立機関原子力試験研究費)。

2. 生体高次機能に及ぼす薬物等の影響の分子論的解析技術の開発

(i) マウス細胞における成長ホルモン受容体の分解機構について解析を行った。

(ii) 構造解析を目的として、ウシ脳よりOBCAM(オピオイド結合性細胞接着分子)の精製を行った。

(iii) OBCAM結合活性を有する蛋白質をラット脳P2画分からファーウェスタン法によって検出した。さらに二次元電気泳動とファーウェスタン法を組み合わせ、その蛋白質の等電点を決定した。

(iv) GPIアンカー型糖蛋白質の生合成に関与していると考えられている小胞体シャペロン・カルネキシンの機能を詳細に検討した(文部省科学研究費)。

3. モノクローナル抗体の機能変換等に関する研究

(i) 血液脳関門透過性抗体を調製する目的で、抗モルヒネモノクローナル抗体のscFvと血液脳関門透過性運搬体との融合タンパクを大腸菌中で発現させた。(国立機関原子力試験

研究費)

4. イムノアッセイ等を用いる微量検出法の開発

(i) 食品、医薬品原材料への病原性プリオン蛋白の汚染を想定した高感度イムノアッセイ法の開発の一環として、免疫化学的検出法における定量用標準プリオン蛋白質、および抗プリオン蛋白質抗体を抗血清よりアフィニティー精製するためのリガンドとして、組換えウシプリオン蛋白質を調製した(厚生科学研究費)。

5. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

(i) 抗喘息薬および抗てんかん薬等の薬剤反応性遺伝子8種類につき、多型解析を行った(医薬品機構受託研究費)。

(ii) 抗てんかん薬カルバマゼピンおよび抗がん剤パクリタキセルの代謝に関与するCYP2C8につき、発見した遺伝子多型による機能変化を解析した(医薬品機構受託研究費)。

(iii) 抗てんかん薬および循環器病薬等によるアレルギー性副作用発現の機構を調べる目的で、各種皮膚細胞におけるシトクロムP450分子種の発現を解析した(医薬品機構受託研究費)。

代謝生化学部

部 長 澤 田 純 一
前部長(副所長事務取扱) 三 瀬 勝 利

概 要

平成12年度の研究業務として、脂質代謝を介する生体機能制御に関する研究、薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究、食細胞における情報伝達・細胞骨格制御に関する研究、心筋の機能制御と病態に関する研究等を行った。人事に関しては、平成12年4月1日より佐井君江主任研究官が毒性部より異動した。また、平成13年4月1日より、澤田純一機能生化学部長が代謝生化学部長併任となり、小野景義主任研究官が生薬部より異動した。

研究業績

1. 脂質代謝を介する生体機能制御に関する研究

(1) 代謝性因子を標的とした高脂血症の予防・治療薬の開発に関する研究を行い、VLDL形成のトリグリセリド取り込み過程におけるホスファチジルコリン・コレステリルエステル合成の役割の解明を行った。(ヒューマンサイエンス振興財団委託金)

(2) アポリポ蛋白分泌制御におけるアポB糖鎖の機能に関する研究を行い、脂質会合過程での糖鎖機能を解析した。(文部省科学研究費補助金)

2. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

抗癌剤の代謝動態関連分子及び標的蛋白質をコードする遺伝子の一塩基多型の解析手法を検討した。また、抗癌剤とその代謝産物の分析手法を確立し、新規代謝物の同定を行っ

た。(医薬品機構研究費)

3. 食細胞における情報伝達・細胞骨格制御に関する研究

(1) 白血球の機能発現に関わるアクチン結合蛋白に特異的に結合する蛋白をファージディスプレイ系で検索し、3種の蛋白を同定した。(ヒューマンサイエンス振興財団補助金)

(2) コフィリンの発現量を低下させるアンチセンスオリゴヌクレオチドをデザインし、食細胞の反応性に対する影響を検討した。(試験一般)

(3) 環境中内分泌攪乱物質が生体防御系に与える影響を、未分化培養白血球細胞株の特異的受容体発現過程に対する影響の面から検討した。(環境庁公害予算)

4. 心筋の機能制御と病態に関する研究

(1) トランスジェニック動物を用いて β アドレナリン受容体による心筋収縮性調節におけるA-キナーゼアンカリングタンパク質(AKAP)の機能的役割を検討した。(文部省科学研究費補助金)

(2) 心筋小胞体機能調節遺伝子発現と心筋収縮不全および心肥大との関連をトランスジェニック動物を用いて検討した。(厚特研)

(3) トランスジェニック動物を用いて心筋小胞体タンパク質ホスホランパンの新規心筋症治療ターゲットとしての可能性を明らかにした。(試験一般)

衛生微生物部

部長 棚元 憲一

概 要

平成12年度も医薬品、食品等における微生物学的試験及び研究を発展させた。業務関連では前年度に引き続き、特別審査、規格基準関連業務、さらには各種調査会等に貢献した。研究業務は1) 内毒素に関する研究、2) O157等食中毒菌に関する研究、3) 化学物質による培養細胞形質転換に関する研究、4) 真菌に関する研究、等を行った。

人事面では長年当部の研究発展に多大な尽力をいただいた鈴木明子、成田紀子両氏が退官された。平成12年4月より同7月1日の間、棚元憲一部長が国立感染症研究所の食品衛生微生物部長の併任を勤めた。平成11年7月より厚生省厚生科学課併任であった菊池豊主任研究官が、平成12年6月をもって併任解除となった。平成12年4月より13年3月31日まで台湾から洪志駿博士をヒューマンサイエンスのリサーチレジデントとして迎えた。また平成12年5月より同8月までバングラデッシュからSTAフェローとしてMD. Mostafitur Rahman教授を迎え、いずれも内分泌かく乱物質と細菌毒素作用との相関に関する共同研究等を行った。

海外出張に関しては、棚元憲一部長が平成12年7月11日より19日まで、ICH会議のためベルギーに出張し、三局の微

生物限度試験についての国際調和を行った。また棚元憲一部長と室井正志室長は平成12年8月23日よりパリの国際エンドトキシン学会に出席し研究成果の発表を行い、棚元部長は引き続き9月3日までドイツマックスプランク免疫生物学研究所においてシンポジストとしての講演及び研究打ち合わせを行った。

業務成績

1. 審査

合計9件について特別審査を行った。

2. 規格・基準など

日本薬局方・微生物試験法の国際調和に関する研究(医薬局審査管理課)、エイズ医薬品候補スクリーニング研究(医薬局, HS財団)、新医薬品に用いる品質評価技術を高度化するための調査及び研究(医薬局)、腸炎ビブリオの検査法の設定に関する研究(医薬局食品保険部)、調理施設と食品製造業における衛生管理に関する研究、農産物の微生物汚染実態に関する研究、九州・沖縄県サミット食品調理施設の衛生管理に関する研究(医薬局食品保険部)、JIS-Z-2911「かび抵抗性試験法」の改定作業(日本規格協会・通産省工技院標準部)、生活環境中の汚染物質の存在状況に関する研究報告(公害健康被害補償予防協会)等が行われた。

3. その他

中央薬事審議会の各調査会(医薬局審査管理課)、食品衛生調査会(医薬局食品保険部)、HACCP技術者講習(医薬局食品保険部)、食品保健特殊技術講習(生活衛生局食品保健課)、毒素等国際規制対策推進研究調査委員会(通産省基礎産業局生物化学産業課)、生物化学的プロセスの標準化に関する調査研究委員会(日本規格協会・通産省工技院標準部)、日米有毒微生物専門部会(UJNR)に協力した。

研究業績

1. 内毒素に関する研究

(1) *Comamonas testosteroni*から分離精製し、構造決定したリピドAの構造活性相関研究を行い、このリピドAが大腸菌等のリピドAと同等の強力な内毒素作用を示すこと、さらに短鎖の脂肪酸及び2位に結合している3-ヒドロキシ脂肪酸の水酸基のアシル化はリピドAの低(無)毒性には関与しないことなど、構造活性相関上重要な事実を明らかにした。

(2) *Flavobacterium meningosepticum*から分離精製し、構造決定したリピドAは低毒性であるがLPS不応答性のC3H/HeJマウスのマクロファージを活性化することを見出した。*Porphyromonas gingivalis*のリピドAとの構造及び性状の類似性から、特異的な置換脂肪酸が、Toll-like receptor 2を介する活性化経路に関与している可能性を示唆した。

(3) マクロファージ細胞株P388D1において、LPSにより誘導されるTNF- α 遺伝子の発現はLPS前処理により脱感作が起きる。TNF- α 遺伝子の発現には転写因子NF- κ Bの活性化が必要だが、脱感作が起きている細胞では、NF- κ Bの活性化お

よびI κ B- α のリン酸化も見られず、脱感作にはNF- κ Bの非応答性が寄与することを示唆した。

2. 0157 等食中毒菌に関する研究

(1) ベロトキシン産生大腸菌O157:H7を21ヶ月間水中放置後培養したところ、毒素産生性、ヒトへの病原性は保持していたが、O抗原性を失っていた。飢餓状態で長期間食品中に存在した場合、O抗原による免疫手法ではベロトキシン産生大腸菌は検出できないことを意味している。

(2) 食品からの *Vibrio parahaemolyticus* 血清型 O3:K6 の検査法を検討した結果、アルカリペプトン水で前増菌 (35℃・18時間) 後、食塩ポリミキシンブイオンで選択増菌 (35℃・18時間) を 2 回繰り返して TCBS 平板培地で分離する方法が優れていることを見出した。

3. 化学物質による培養細胞形質転換に関する研究

(1) 抗酸化剤 2,5-di-tert-butyl-1,4-hydroquinone (DTBHQ) は BALB/3T3 細胞の形質転換を促進し、その作用が認められる濃度域で細胞内カルシウム濃度を上昇させた。類似物質 2-tert-butyl-1,4-hydroquinone は、それらの作用を示さないことから、細胞内カルシウム濃度上昇が DTBHQ による形質転換の促進に関与していることを示唆した。

(2) p-Nonylphenol (NP) は形質転換を顕著に促進するが、イニシエーション作用は認められず、プロモーターとして作用することを明らかにした。17- β estradiol が形質転換促進作用を示さないこと、BALB/3T3 細胞ではエストロゲン受容体が発現していないことから、エストロゲン受容体は、NP による形質転換促進には関与していないと考えられる。

4. 真菌に関する研究

主に以下の 3 テーマで研究を行ってきた。1) 真菌による健康被害: アレルギー、中毒、感染症と真菌について生物学的観点から研究を進めており、特にアレルギーと真菌に関する研究は他の研究機関との相互協力研究により多くの成果が得られ、報告してきた。2) 真菌試験法の規格基準: 食品・医薬品での真菌試験の規定に関して JIS、ISO の抵抗性試験、医薬品試験法の規範および生物毒素の規格基準に関わった。3) 真菌の生態と生物多様性: 生態研究として住環境にみる真菌の生態および細胞生理活性の研究を進めてきた。また真菌の保存 (登録 TSY) ・分譲を行ってきた。多くの研究生に対し真菌学の教育指導を行った。

化学物質情報部

部長 宮田直樹

概 要

全所的ネットワーク上で稼動している研究情報システムを更新し、外部に提供している情報をさらに充実した。化学物質の安全性評価に関する国際協力および、健康危機管理対

応事業を継続すると共に、化学物質プロファイル等の安全性情報の作成・提供システム構築を進めた。

支援業務 (業務成績)

1. 研究情報基盤の整備

科技厅の省際ネットワーク (IMnet) と ISDN 回線を利用した全所のネットワーク環境整備を完了し、所内外の情報交換が盛んになった。各々が WWW を利用して情報発信する環境作りを支援し、ICH など厚生労働省からの依頼情報を含め提供内容が充実した。

2. 化学物質の安全性に関する国際協力

1) 国際簡潔評価文書 (CICAD) の作成

第 7 回及び第 8 回 CICAD 原案最終検討会議 (ヘルシンキ、2000 年 6 月; ジュネーブ、2001 年 1 月) に関沢室長が出席し、14 物質の CICAD 原案についてリスク評価と最終討議を行った。Diethyl phthalate について CICAD 原案を作成し IPCS に送付した。これまで出版された CICAD の和訳、及び CICAD の背景となる国際機関や各国の評価文書リストをデータベース化し当所ホームページに掲載した。

2) 国際化学物質安全性カード (ICSC) の作成

所外国内委員の協力を得て、日本分担分 24 物質の ICSC 原案を作成した。2000 年 4 月 (ハンガリー)、2000 年 10 月 (スペイン)、2001 年 3 月 (ドイツ) の原案検討会議に山本主任研究官が出席した。また、1998 年以降 IPCS で新規に作成された約 350 物質の ICSC 日本語版作成に着手した。

3) 化学物質のリスク評価手法のハーモニゼーション

2000 年 5 月 (ベルリン)、化学物質のリスク評価における不確実性係数の適用手法の改善に関する IPCS 主催の国際ワークショップに企画側の一員として関沢室長が、大野薬理部長、長谷川総合評価室長とともに出席した。2001 年 4 月 (イスラ) には IPCS 主催の健康リスクと環境リスクの統合的な評価に関する国際ワークショップに、企画側の一員として関沢室長が安藤環境衛生化学部長とともに出席し、トリブチルスズ及びトリフェニルスズについての事例研究成果の紹介と統合的リスク評価の枠組みについての検討を行った。

4) GINC (Global Information Network on Chemicals) プロジェクトの推進

GINC ホームページの作成及び管理を継続すると共に、GINC ホームページ用の専用検索エンジンを開発し、実験を開始した。2000 年 8 月の IFCS アジア地域グループ会議 (ソウル) に山本主任研究官が出席し、IFCS Forum III に向けたアジア地域の活動の一環として GINC アジア・プロジェクトについて説明した。2000 年 10 月の IFCS Forum III (ブラジル、サルバドル) に神沼前部長他が出席し、アジアネットワーク・メンバーの協力を得て、GINC アジア・プロジェクト紹介の展示を行った。

3. 図書・情報サービス

1) 雑誌類の管理と相互貸借

雑誌 7 タイトルを中止、6 タイトルを新規に購入し、単

行本293冊を購入した。この結果、購入中の雑誌は313タイトル、管理している単行本は11,721冊となった。文献の相互貸借事業に関しては、外部から979件の依頼を受け、外部へ1,773件を依頼した。

2) 図書情報検索サービス

インターネットによるMEDLINEなどの文献検索案内機能の見直しを行った。

3) 国立医薬品食品衛生研究所報告編集業務

当所の国立衛研報告書編集委員会に協力し、第118号の作成と配布に協力した。

研究業績

1. 創薬と安全性研究を支援する基盤コンピュータシステムの研究

本年度は、内分泌攪乱関連物質のリストから構造データを含むデータベース開発を継続した。また日本薬局方及び日本医薬品一般名称のデータベース化を行った。

2. 新しい分子計算法の開発

生体高分子のような巨大分子系を計算できるフラグメント分子軌道法(ab initio FMO法)のプログラムを開発し、エストロゲン受容体などのタンパク質について計算を行った。

3. 生体分子の構造と機能に関する研究

受容体のデータベースと細胞内信号伝達に關与する知識ベースの開発を継続し、これらの生体分子データベースと薬などの低分子化合物データベースを統合することを試みている。

4. 化学物質の安全性に関する研究

1) 「内分泌攪乱物質等、生活環境中の化学物質による健康リスク評価における不確実性の解析に関する研究」において胎児ばく露文献を検討し、フタル酸エステル、ダイオキシン、植物ホルモン物質ほかについての健康影響リスクの評価における不確実性に関し研究と調査を行った。(厚科研)

2) 「環境中の複合化学物質による次世代影響リスクの評価」について専門分野を横断的に組織した国内の専門家グループとともに研究を進め、方法論の検討を行うとともにスクリーニング的リスク評価を行った。(環移替)

3) 「化学物質の毒性情報等提供システムの調査・検討」として、フッ化水素、クロロピクリン、ジクロロメタンについて化学物質プロファイルを作成した。(厚移替)

4) 「化学物質管理能力強化ネットワークのためのプロジェクトインベントリー」の構築を行った。(厚移替)

安全性生物試験研究センター

センター長 井上 達

平成12年5月以降の安全性生物試験研究センターにおける主な人事異動でまず特記すべき事は、黒川雄二センター

長の、平成13年3月31日付け勇退、(助)佐々木研究所所長への転出である。黒川センター長は、昭和53年1月に当研究所の前身・国立衛生試験所、安全性センター、病理部腫瘍病理室に室長として入所して以来23年2ヶ月在職、この間昭和62年毒性部長、平成7年センター長など歴任し国内の化学物質の安全性とリスクアセスメントに懸かる各省の種々の協議機関とともに、ICHや、WHO/IPCSなどの国際協議においても本邦の代表的として、それぞれに指導的な役割を果たしてきた。黒川センター長の業績は、厚生労働省関連の本務にとどまらず、日本トキシコロジー学会の理事長としてその発展に貢献するなど多岐にわたっているが、その概略については国際誌における功績評価記事を参照されたい(Int'l J of Toxicol 20(3):111, 2001)。退職者としてはこの他、平成12年10月に、三森国敏病理部第3室長が東京農工大学教授として転出したほか、平成13年3月31日付けで、病理部の安原加壽雄主任研究官も退職した。一方採用者としては、平成12年7月、薬理部主任研究官として石田誠一博士、毒性部技官として相崎健一博士が採用となり、また、平成13年4月1日付けで、病理部第三室長に今井俊夫博士、毒性部主任研究官に五十嵐勝秀博士、病理部技官に有村卓朗博士の各氏が採用となった。

従って平成12年5月末現在、安全性生物試験研究センターは、4部1省令室16室よりなり、構成人員はセンター長(欠員)、部長4、省令室長1、室長16、主任研究官23、研究員9、動物飼育長1で総計54名(前々年度より2名減)であり、この他に技術・事務補助員14名、客員研究員7名、協力研究員1名、流動研究員9名、研究・実習生13名等が在籍している。今後の問題として、特に毒性部動物管理室の省令室化、総合評価研究室の増員が上げられている。

海外出張として厚生労働省・文部科学省関連予算などにより行政関連会議(ICH, OECD, JECFA, IPCS等)及び各種専門学会等に派遣された。

黒川センター長(当時)の海外出張は、①中国医薬品安全性評価管理センタープロジェクト実施協議調査にて5月28日-6月3日、および同、技術協力計画にて10月13日-10月14日、それぞれ北京市へ、②第2回アジア・トキシコロジー学会への出席(8月23日-26日)と、第1回韓国食品医薬品安全庁毒性研究所及び国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターとの合同シンポジウム(10月20日-21日)のため、それぞれ韓国へ、③WHO/IPCSの第5回化学物質曝露における危害度評価のアプローチ統一化に関する運営委員会のため、米国へそれぞれ出張した。第1回韓国食品医薬品安全庁毒性研究所及び国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターとの合同シンポジウム(10月20日-21日)には、安全性生物試験研究センターの各部(室)長はじめ金子動物管理室長、菅野純毒性部室長、ならびに、江馬真大阪支所生物試験室長が同行した。尚、この会議の継続のため毒性部を事務局として、日

本学術振興会日韓科学協力事業セミナーに予算を申請していたが実現しなかった。また、中国における国家新薬安全性評価検測センタープロジェクトは、引き続き、毒性部、病理部、変異遺伝部などのスタッフの、専門分野における教育のための派遣が計画されている。

新医薬品申請資料の審査は、その内部審査体制のあり方について、審査センター及び安全センターの担当者間で引き続き討議が行われている。現在審査は順調に行われているが、今後とも常に連絡を密にしてよりよい体制作りを目指したい。

ICHに関しては、厚生科学研究：医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究推進班（平成10から12年度）の安全性部門において、発がん性（S1B）、遺伝毒性（S2B）、安全性・一般薬理試験（S7B）、境界領域の非臨床試験と臨床試験開始のタイミング（M3）の4分野についてのガイドライン作成等専門家会合を開催・討論を行ってきたが、研究の最終年度を修了し、次年度から新たな班研究が発足する運びとなっている。

毒性関連のOECDテストガイドラインについてのコメント対応は、昨年来、13のガイドラインに対して36名のナショナルエキスパートを置き、その纏め役として国立衛研の9名、外部からの7名の専門家が担当することとして進めている。

当安全センターの研究・業務の目的は一言にしていえば、諸種化学物質の安全性確保であり、そのため各部において先端技術の導入による安全性評価手法の改善が常に積極的に試みられているが、今般、cDNAマイクロアレイを応用したトキシコゲノミクスを取り入れてゆくことについての検討が始まったことは新世紀のはじめの出来事として特記しておきたい。

毒 性 部

部 長 井 上 達

概 要

10月1日にて相賀裕美子第4室長が国立遺伝学研究所の教授に就任した。相賀教授は引き続き平成13年3月31日まで併任、4月1日以降は客員研究官として当部の分子発生学研究面の指導を担当している。同じく10月1日付けで東京医科歯科大学疾患遺伝子実験センターより相崎健一博士を厚生技官として採用した。この他、平成12年度内では、11月22日より中国薬品生物製品検定所のHou Yan（霍艶）修士及びLi Bao Wen（李保文）学士が1年間の予定で研修を開始した。また、平成10年10月よりソウル大学から博士研究員として来所し、平成11年4月から、医薬品機構派遣研究員としてヒト型試験系開発並びにベンゼンの吸入

暴露研究に従事してきたByoung-Il Yoon博士は、12月18日、ヴァージニア大学（米国ヴァージニア州リッチモンド）へ転出、更に前年4月1日より大阪府母子保健センターから研究生として分子発生研究に加わっていた津田雅之博士は3月1日付けで国立遺伝研へ転出した。短期研修では、農水省農薬検査所の平山利隆技官が10月17日より12月16日まで研修し原籍へ帰任した。平成13年度に入り、4月1日付けにて児玉幸夫機器試験室長は相賀室長の後任として第4室長へ異動し、また平林容子主任研究官が機器試験室長へ、北嶋聡厚生技官が主任研究官へとそれぞれ昇任した。更に同日付けにて、医薬品機構派遣研究員として研究に参加してきた五十嵐勝秀博士が主任研究官として採用された。尚、非常勤もしくは賃金職員として木曾、池野、上原、近藤、安東らの技術吏員及び、仕田原、三井、桜井の事務吏員があらたに業務に参加し、木曾、村井の各員が退職した。

試験・調査・研究などの業務関連での海外出張では、井上達部長は、OECD/EDTA並びにWHO/IPCSの内分泌障害性化学物質に関する専門家会議（5月15日～19日、3月29日、パリ；9月16日～22日、ロンドン）、また第29回国際実験血液学会議（7月7日～13日、フロリダ州タンパ）、第2回アジア毒性学会議（8月23日～26日、済州島・韓国；菅野、金子両室長及び平林主任研究官も同行）、米国環境防護庁主催の内分泌攪乱化学物質の低用量問題討議会（10月7日～15日、ノースカロライナ州）、第1回韓国・日本毒性関連所轄研究所会議（10月21日～22日、ソウル；菅野室長と同行）、韓国内分泌学会シンポジウムでの講演（11月23日～25日）、及びフランス原子力エネルギー公社との研究交流（3月28日～31日、パリ）にてそれぞれ出張した。菅野純第1室長は、食品や水中の内分泌障害性化学物質のヒトへの健康影響に関する国際ワークショップ（5月27日～31日、コペンハーゲン）、米国環境防護庁によるスクリーニング試験（内分泌攪乱物質の優先順位の検討）にかかわる研究集会に出席、本邦の研究成果を発表（6月4日～9日）、内分泌攪乱物質に関するゴードン会議並びにバテル研究所における共同研究打ち合わせ（6月18日～26日、米国）、ダイオキシン2000国際会議（8月13日～19日、カリフォルニア州モントレイ）、前述アジア毒性学会議、米国環境防護庁主催の内分泌攪乱化学物質の低用量問題討議会での査読者としての討論と国立環境衛生研究所訪問（10月9日～15日、ノースカロライナ州）、第11回国際内分泌学会（10月28日～11月3日、豪州；小野厚生技官同行）、米国立バテル研究所との共同研究打ち合わせ（2月7日～13日、ワシントン州リッチランド；小野技官同行）、及び内分泌攪乱化学物質に関する専門家会議での討議（3月25日～28日、5月27日～31日）のためそれぞれ出張した。金子豊蔵動物管理室長は、上述のダイオキシン2000会議並びに韓日毒性所轄研究所会議に出席したほか、3月1日～20日の期間、JICAの中国・医薬品安全性評価管理センタープロ

プロジェクトである実験動物棟建設にあたっての援助のためそれぞれ出張した。関田清司第2室長は、斎藤実主任研究官と共に第40回米国毒性学会年会(3月25日~31日, サンフランシスコ)に出席した。相賀第4室長は、高橋雄主任研究官並びに北嶋厚生技官を伴ってコールドスプリングハーバー研究所におけるマウス分子遺伝学会議及び国際体節シンポジウム(8月28日~9月7日, 米国)に出席した。更にこの関連では、高橋は体節形成シンポジウム(10月22日~26日, フランス), 北嶋は同じくコールドスプリングハーバー研究所における生殖細胞学会(10月4日~9日, 米国)に参加してそれぞれ発表した。松島裕子主任研究官は、米国生理学会の実験生物学2001(3月30日~4月6日, フロリダ州オーランド)に出席し、平林主任研究官と相崎厚生技官は、米国血液学会第42回大会(12月1日~6日, 米国)にて発表を行った。更に平林は上記アジア毒性学会議、並びに国際血液学会第28回大会(8月26日~9月1日, トロント市, カナダ), キーストンシンポジウム「多能性幹細胞」(2月6日~12日, 米国)などで研究成績を発表した。小野敦厚生技官は上述の国際内分泌学会及びバテル研究所訪問の他、スウェーデンのピアコア研究所を訪問し共同研究を行った(12月3日~10日)。

試験業務

1. 既存化学物質(希土類元素など)の毒性試験

1) 希土類元素(Y, La, Eu, Gd)単回及び28日間投与試験を行った。その際血清、臓器内の希土類元素を測定した結果、生体内必須元素に変化が認められたので、生体内必須元素の正常値を求めた。

2) マラカイトグリーンについてラットによる28日間強制投与試験を行った。

3) 酸化的障害物質(パラコート)のマウスを用いた単回投与試験を行っている(科学技術振興調整費 知的基盤整備推進制度)。

2. 家庭用品としての化学物質の毒性試験

防腐防カビ剤(塗料, 接着剤)として使用されている10, 10'-Oxy-bis(phenoxyarsine)のラットによる急性経口毒性試験及び28日間反復投与毒性試験を実施した(厚生労働省生活衛生局生活化学安全対策室)。

3. 食品及び食品添加物の毒性試験

健康食品の安全性に関して、プロポリス, ガルシニアエキス, セイヨウオトギリソウについて、ラットによる12ヶ月間の慢性毒性試験を行っている(食品保健部新開発食品保健対策室)。また、食品添加物として、ベニバナ赤色素について、ラットによる90日間反復投与毒性試験を実施した(食品保健部)。

4. 医薬品及び医用材料の安全性に関する試験

1) 毒・劇物指定調査のための毒性試験

リン酸水素ジイソオクチル及び六塩化タングステンの経口・経皮急性毒性試験及び皮膚刺激性試験を行なっている

(医薬局安全対策課)。

調査業務

1. 化学物質及び食品などによる健康リスク評価

1) 食品の容器包装材料(樹脂)から食品中に溶出してくる可能性のある化学物質の年間平均使用量調査とリスク情報の調査を行った。ほとんどの樹脂添加剤は急性毒性が弱く、早急に対応を迫られるような物質は認められないが、一部に発癌性が疑われるあるいはプロモーション活性の強い物質もあり、食品への溶出量を考慮しつつリスク削減をはかるべきと結論した(食品保健部)。

2) フタル酸エステル類の評価

食品用器具・容器包装などの素材となる塩化ビニル樹脂の可塑剤として使用されるフタル酸エステル類とくにDEHPに関する毒性評価を行った。齧歯類で共通して肝臓・精巣への影響が観察されるがカニクイザル等の霊長類で影響が見られないこと、肝への影響ではDEHPが齧歯類でペルオキシゾーム増殖作用を介する肝腫瘍発生が見られるのに対して、ヒト培養肝細胞や霊長類の肝でペルオキシゾーム増殖が見られないこと、精巣毒性では、マウスでの有害影響(胚致死, 胎児の形態異常など)、ラットでの病理組織学的異常が見出された(食品保健部)。

3) 放射線照射食品の安全性評価

当該食品の安全性評価のための指標について検討した。照射食品では、放射化残留線量と放射線分解物の影響が検討対象としてあげられ、前者では問題になる線量に至らないという認識、後者では放射線分解物が、①食品の特定成分を欠失(もしくは欠乏)させる場合と、②何らかの生体障害性変性産物を生ずる場合とを取り上げた。①ではビタミン類の破壊、アミノ酸の分解、また②では過酸化物質・ラジカルの生成などが変異原性・発がん性を示す可能性が検討の対象となることを整理した(食品保健部)。

4) 健康食品「アガリクス茸」に関する安全性の観点から、アガリクス属キノコに関する毒性関連の文献を調査した。現在商品販売されている「アガリクス茸」に関する毒性情報はなかった。

5) 内分泌関係

化学物質の内分泌かく乱作用を評価するための毒性試験法は未だ確立されておらず現在、OECDなどの国際機関との連携を取りつつ、あるいは、リードカントリー・リードラボラトリーとして、EDCsスクリーニング法の開発・評価プロジェクトの展開に参加してきている。High Throughput Prescreening (HTPS), げっ歯類子宮増殖試験, Hershberger試験等の高次Screening試験などを含む諸試験を米国EPAや他の研究機関と協力体制のもとに、化学物質の内分泌かく乱メカニズムに着眼したスクリーニング手法の開発を推し進めている。

内分泌かく乱作用は受容体原生毒性をその特徴とし、一般的に従来の毒性学の用量反応パターンが当てはまらないも

のであり、この特性において低用量問題は内分泌かく乱作用解明の核心問題である。当研究所は、これに関する研究を進める傍ら、菅野は米国NIEHS主催のLow Dose Peer Review. 2000. 10にReviewerとして招待され、低用量問題に対する科学的進言を行った。

研究業務

1. 毒性試験法の開発に関する実験的研究

1) ヒト型免疫系再構築マウスの開発

ヒトHLA遺伝子座導入マウスES細胞を用いて、HLA遺伝子座導入トランスジェニックマウスを作製し、免疫応答性に関する基礎的検討を行った（医薬品機構基礎研究）。

2) 複合的に作用する毒物活性の評価系開発

複数の毒物が同時に作用する環境における毒性評価法の開発を検討する。平成12年度は酸化ストレス反応に関わる毒物として、シアン化ナトリウム（ミトコンドリア障害）、パラコート（活性酸素誘発）及び2-デオキシグルコース（解糖系障害）の3剤を組み合わせin vitroにおける毒性のメカニズム面からの評価を進めている。

3) ポストゲノム毒性学的手法による研究・検査法の検討

日本におけるポストゲノム毒性学のセンター的役割を担うべく、基礎的研究から応用研究開発まで幅広い活動を行っている。

既に内分泌シグナルや発生・分化、発がんにおける遺伝子発現プロファイルを得、新たに見出された関連遺伝子情報などを元に基礎的研究を行なっている。また並行して行なっている既知毒物における情報を統合し知識データベースを構築し、今後問題になりうる未知の新規毒物に充分対応できる様な全ゲノムを網羅したマイクロアレイを志向した毒物検査解析システムの開発を検討している。

2. 発がん性研究や幹細胞系を含む分裂細胞系関連の研究

1) 化学物質や放射線による細胞障害機構、とくにテロメア及びテロメアーゼの変化に関する研究（科技厅国研原子力）

細胞寿命や発がんに関与するテロメアやテロメアーゼの変化を分子指標とした細胞障害評価系の構築のため、実験動物及び各種遺伝子改変マウスを用いて放射線や化学物質による細胞障害過程におけるテロメアの長さやテロメアーゼ活性の変化と障害発現機序との関連について解析をすすめている。

2) プロモデオキシユリジン投与（BrdUrd）と近紫外外部紫外線照射を組み合わせた細胞動態試験法（BUUV法）の開発に関する研究（特研・遺伝子発現班）

BUUV法について、「プロモデオキシユリジン取込細胞の選択的紫外線死滅による造血幹細胞動態解析法」として特許を出願（平成12年5月10日出願、日本出願番号：特願2000-137276）した。

3) 遺伝子改変動物を用いる発癌性短期試験に関する研究（厚癌研・指定研究）

本研究課題は発がん試験法の改良に当たり、特に遺伝子改変動物を導入することによる改善の可能性を探るものであり、遺伝子改変動物の病態生理面での特徴を明らかにし、それら遺伝子改変動物を用いた発がん性試験を行い、その結果のヒトへの外挿の可能性を原点に立ち返って検討し、もって、このものの短期発がん性アッセイ系としての可能性について再整理することを目的としている。

(1) c-Ha-ras遺伝子導入(rasH2)マウスにウレタン, 4NQO, DENを単回腹腔内投与し、その後プトルハイドロキシトルエン (BHT)を投与すると、6あるいは9週間で腫瘍の発現が観察された。以上より、本実験系は肺発がん物質早期検出に有用である可能性が示された。

(2) genotoxic initiatorやtumor promoterに対する反応性：p53欠失C3H/Heマウスを用いたベンゼン吸入暴露による白血病誘発実験を開始し、経過を観察中である。

(3) 発がん特性研究：引き続き、ベンゼンの白血病原性の背景研究として、特異な細胞周期の制御に対する抑制作用について、ワイルドとp53ホモ欠失マウスとで造血幹細胞動態解析法(BUUV法)を用いて検討し、ベンゼン暴露を中止することで培養性造血前駆細胞(CFU-GM)の細胞周期が急速に亢進することを示し、週末にベンゼン暴露を休止することによる造血細胞の回復性増殖が、恒常性維持機構による抑制とのせめぎ合いの中でoscillateする様子を明らかとした。尚、予想通りp53ホモ欠失ではp21の発現上昇が見られず、CFU-GMでの細胞回転抑制がかからないことも明らかとなった。

(4) 発がん試験法の開発：骨髄移植系を用いた促進モデルマウスの発がん特性の研究を、そのゲノム不安定性の有無を中心に進めている。

4) アリールヒドロカーボン受容体と造血幹細胞のシグナルクロストークに関する研究(学振科研補助 基盤研究C)

アリールヒドロカーボン受容体(AhR)を介するシグナルが、造血並びに造血前駆細胞に与える影響について、ダイオキシン類に感受性の低いDBA/2マウスがBenzeneにも不応性であることに着目し、AhR遺伝子欠失マウスにBenzeneを暴露したところ、wildで観察される血球並びに前駆細胞の減少がAhRホモ欠失では見られなかった。更に、ベンゼンの代謝産物による反応性を観察し、AhR欠失マウスでも野生型と同様、血球細胞やCFU-GMの減少を認めた。

5) 発がんプロモーター作用の研究：特に細胞間連絡(GJIC)及びアポトーシス阻害の意義と相互関連(学振科研補助 基盤研究B)

発がんなどに際して生じるGJIC阻害とapoptosis抑制が何らかの関連を持つものかの如何を念頭に置いて、ミシガン州立大学のJ. Trosko博士、ソウル国立大学のKS. Kang博士との国際交流の一環として研究を進めている。これまでのin vitroでの相互のリンクの可能性に引き続いて、コネクシン32遺伝子欠失マウスを用いて個体レベルでの相互関係

を検討する目的でメチルニトロソウレア (MNU) による発がん実験を行い、Cx32の機能不全が発がん誘発に関わることを示唆する結果を得た。

6) プロポリスの大腸における発がん抑制に関する研究

発がん抑制作用の知られるカフェ酸エステルなどを主成分とするプロポリスの大腸発がんに対する抑制作用機構研究のため、大腸発がん剤であるアゾキシメタンをプロポリスと同時に投与し、大腸上皮粘膜への細胞増殖活性等を検討している (食品保健部)。

3. 生殖・発生障害に関する基礎的研究

1) 中胚葉の組織化と分節構造形成の分子機構に関する研究

初期中胚葉に発現するMesp1の心臓・血管形成における機能と細胞系譜の解析を行った。また体節形成に必須の転写因子Mesp2の役割について、他の遺伝子との相互作用の発生遺伝学的解析、相同遺伝子ノックインによる機能解析、サブトラクション法による下流遺伝子の探索等の研究を行った。

2) 生殖細胞の発生と分化に関する基礎的研究：マウス始原生殖細胞の発生分化に関与すると思われるnanos遺伝子をクローニングし、そのノックアウトマウスを作製した。

3) 精巣細胞各種分化系列を標識する抗体の作製と精巣の分化・増殖に関する医薬品開発のための技術基盤の整備
セルソーターを用いて、精巣における精子形成過程の状態を、迅速かつ鋭敏に把握する解析技術の確立、及び精子形成過程の中で、主としてround spermatid細胞と反応するモノクローナル抗体(6F抗体)を得た。

4. 恒常性維持機構に関わる内分泌系・免疫系・神経系に関する研究

1) 薬物乱用と薬物依存性の強化効果の修飾並びに薬物依存性評価法に関する基礎的研究

引続き、神経伝達物質GABAを分解する酵素と特異的に結合するGamma-vinyl GABAのアカゲザルの覚せい剤(メタンフェタミン)自己投与に及ぼす影響について検討した(医薬安全局麻薬課)。

2) 内分泌障害性化学物質の作用機序と検出系の確立に関する研究

生殖をはじめとする内分泌器官への影響が懸念される化学物質の作用機序とその検出系の樹立のための研究(OECD対応の試験法開発を含む)を行った(厚生科研生活安全総合研究事業、振興調整費生活者ニーズ対応、環境庁国立機関公害防止等試験研究費)。

(1) OECD/EDTAの押し進める子宮肥大試験及びHershberger試験法の適用に関する研究：プレバリデーション第2ステップとして、比較的弱いエストロゲン作用を有する各種化学物質においても試験研究施設間で同等な結果が得られるかを検討した。Methoxychlor, Bisphenol A, Genistein, o,p-DDT, 及びNonylphenolの5種類の化合物について統一プロトコール統一用量での試行実験を施行。本

研究では、その際のプロトコール改訂及び用量設定に必要な基礎データの作出実験などに貢献した。

(2) 引続き、ホルモン様活性化学物質のエストロゲン様活性の検出系として、レポーター遺伝子導入酵母による測定を進め、一部の物質についてはその複合作用の検討を行った。

(3) 内分泌かく乱化学物質の神経系分化に対する影響を検討する目的で、神経系発達の初期における内分泌攪乱物質の影響を検索すべく、マウス胎児より神経細胞を分離・初代培養して得られるニューロスフィア培養系による解析を進めている。

3) 神経管閉鎖における性ホルモンとp53のシグナルクロストーク

p53欠失マウスの系に於いてエストラジオールがこの外脳症発生を亢進することを見出した。この系をモデルに用い、発生初期中枢神経系における性ホルモンの作用点を検索し、性ホルモンと発生調節機構との新たな生理的相互作用を検討している。

4) 表面プラズモン共鳴高速分析法

化学物質の生体への影響をスクリーニングする方法の一つとして、ホルモンレセプターの作用機構に焦点をあてた定量的測定系の構築を目指している。表面プラズモン共鳴高速分析法を用いて迅速かつ定量的に核内レセプターの結合を測定するハイ・スループットスクリーニング法の開発研究を行った。

5) 3D-QSAR

内分泌かく乱化学物質の標的であるエストロゲン受容体とリガンド候補化合物の立体構造解析に基づく結合自由エネルギー計算により、コンピューターを用いた理論的な解析と検索を行う。今年度は5万余種の化学物質が登録されているデータベースのバーチャルスクリーニングのほか、フラボン類に焦点を当てた予測計算と他の方法による計測値の比較検討を行い、また、そのいくつかについては入手して結合活性確認を行った。

6) マウス胚幹細胞は多分化能を有する胚盤胞内部細胞塊由来細胞である。この細胞を利用して内分泌攪乱性化学物質の発生・遺伝子毒性への影響を評価する方法を開発している。

薬 理 部

部 長 大 野 泰 雄

概 要

有効性・安全性評価のための科学技術開発に関する研究、医薬品等の中核機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究、生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究、医薬品等の

トキシコキネティクスに関する研究、医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究、および薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究を行った。調査に関する業務としては、ダイオキシン類およびフタル酸エステル類の体内動態についての調査研究、臨床薬物動態試験ガイダンス及び薬物相互作用検討ガイダンス作成に関する調査研究を行った。また、昨年に引き続き、新医薬品や化粧品・医薬部外品などの承認審査、新規及び既存化学物質の安全性評価、GLP評価などの行政協力を行った。なお、審査センターにおける新薬の承認審査について薬理学及び薬物動態学の面から協力した。

人事面では井上第一室長が平成12年4月1日より九州大学大学院薬学研究院の教授に併任となった。また、石田誠一博士が同5月1日づけで主任研究官として採用され、薬理部第3室に配属され、薬物代謝酵素の遺伝的変異についての研究を開始した。別井弘始技官が5月1日より翌年1月5日までの間薬理部に併任となり、糖尿病治療薬の定量法について検討した。科学技術特別研究員の津田誠博士は一昨年度より継続して採用され、中枢におけるATP受容体と痛みに関する研究を行っている。村山典恵博士は昨年度に引き続き医薬品機構派遣研究員として薬物代謝酵素の遺伝多型についての研究に従事している。

平成12年度の長期海外出張としては、田端敦子技官は科学技術庁長期在外研究員としてスコットランドのダンディー大学医学部の生物医学研究センターのC Roland Wolf教授とともにhPXRの多型の解析研究を行い、平成13年3月19日に帰国した。

国際会議のための短期海外出張としては、大野部長が、サンフランシスコで開催された国際薬学会(4月16-20日)のオーガナイザーとして参画し、ICHおよび薬事行政に関するセッションの座長を勤めた。ベルリンで開催されたIPCSの不確実性とバラツキについてのワークショップに出席し、データに基づく不確実係数の設定について議論した(5月9-11日)。ICHの会議に出席するためにブリュッセル(7月17-21日)およびサンジエゴ(11月8-12日)に出張し、適切に設定された2週間の反復投与毒性試験により雄生殖臓器への毒性的影響を検出できるとのバリデーション結果を示すと同時に、生殖毒性に関するガイドライン(S5B)および非臨床試験の実施タイミングに関するICHガイドライン(M3)の修正を提案し、三極の合意を得た。インディアナポリスで開催された第10回北アメリカ国際薬物動態学会(10月24-27日)に出席し、GLP下での薬物動態試験の必要性および医薬品機構でおこなわれることとなった信頼性調査について講演した。日独環境保護協定に基づく「ダイオキシン問題に関する専門家会合(9月18-19日)」に参画するためにベルリンに出席し、我が国におけるダイオキシン類のTDI設定の根拠となった毒性試験データおよびトキシコキネティクスの解析結果、およびリスクアセスメントにおける考え方を示すと同時に、ドイツにおけるダイオキシン対策に

関する情報を得た。韓国ソウル市の韓国食品医薬品安全庁国立毒性研究所で開催された第1回韓国食品医薬品安全庁国立毒性研究所及び国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターとのシンポジウムのために韓国に出張し、内分泌攪乱化学物質の神経毒性およびダイオキシンのTDI決定の根拠について講演した(10月20-21日)。なお、11月13日から15日までバーゼルで開催されたEUCFEPの薬物相互作用に関するシンポジウムについては、当初出席し薬物相互作用試験の品質保証について講演する予定であったが、上記ICH会議と重なったことから、講演原稿とスライドを送付し、代読してもらった。

井上第一室長はスペインのマドリッドで開催された学会「Purines 2000(生化学、薬理学および臨床的展望)」(7月9-13日)に組織委員として参画するとともに、「ラット海馬におけるATPの抑制作用」および「ミクログリアにおけるATP誘発プラスミノゲンおよびサイトカイン遊離における独立したシグナル伝達機構」について招待講演をおこなった。中澤第二室長も上記学会に出席し、「 P_2X_2 受容体のアミノ酸置換によるカルシウム透過性変動」について講演した。また、小泉主任研究官および佐藤技官はニューオーリンズで開催された第30回北米神経科学会(11月4-9日)に参加し、それぞれ「神経系細胞の小胞体内 Ca^{2+} レベルによるリアノジン受容体開閉制御機構の解明」及び「培養海馬切片の神経細胞生存に対するエストロゲンおよび類縁物質の作用」について発表した。

研究業績

1. 有効性安全性評価のための科学技術開発に関する研究

遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究においては、ラット胚タンパクの二次元電気泳動による分析法を検討し、胚の処理法の改良が必要であることが明らかになった(厚特研)。

In Vitro試験法を用いた安全性評価法およびその国際的ハーモナイゼーションに関する研究においては、動物実験代替法を用いた化粧品の安全性評価についての国際的状況について調査した。また、光毒性試験および経皮吸収性試験についてのOECDガイドライン案を実験的に検討し、修正案を作成し、OECDに送付した。また、「化粧品安全性評価指針」を刊行した(厚科研)。

医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究においては、反復投与毒性試験で雄生殖臓器への毒性を検出するための試験として2週間試験の妥当性がバリデーションにより示されたことから、これを28報の論文にまとめるとともに、この結果にもとづいてICH-S5bおよびM3のガイドラインの修正作業を行い、最終的にICH-5にサンジエゴ会議において修正が認められた(厚科研)。

臨床試験の予見性を高めるための、ヒト組織を用いた医薬品の安全性・有効性評価手法の確立に関する研究においては、イギリスの研究倫理委員会について調査し、National

Health Service (NHS) の NHS 管轄区域毎におかれた地域研究倫理委員会 (LREC) と多地域にわたる研究を審査する多地域研究倫理委員会 (MREC) があること、また、それらを統括するために 2000 年に新たに中央の組織 (COREC) が設置されたことが明らかになり、それらの役割等について報告した。実験的研究としては、非凍結ヒト肝細胞を用いた薬物代謝酵素誘導試験について、8 施設において施設間バリデーションを行い、CYP3A 誘導を、施設間での偏差はあるものの明確に検知できることを明らかにした (委 HS)。

内分泌攪乱物質のヒトへの影響を指向した試験系の開発研究においては、脳機能維持型スライス標本における性ホルモンの影響を検討し、低濃度エストロゲン処置によりグルタミン酸誘発神経細胞障害の増悪が認められることを示した (厚科研)。

薬物代謝活性の多型性とハイリスク患者における薬物評価に関する研究においては、2 種のフッ化ピリミジン系抗癌剤の代謝特性の差異を明らかにした (委 HS)。

ヒト薬物代謝酵素系を用いた薬物の毒性試験系の開発研究においては、フェノール性水酸基を有する内分泌攪乱物質の解毒的代謝に対するフェノール硫酸転移酵素、およびグルクロン酸転移酵素の役割について検討した。また、ヒト肝薬物代謝酵素ではビスフェノール A のカテコール体の生成反応が非常に低いことを示した (厚科研)。

ダイオキシン等内分泌攪乱環境汚染物質のヒト及び生態系に対するリスク評価に関する研究においては、アミノ化エストラジオールを合成し、ヒト組み替えエストロゲン α 受容体と化学物質の結合を解析するための実験条件を検討したところ、簡便性および再現性にすぐれたエストロゲン受容体と化学物質の結合を解析するための実験系を確立することが出来た (環公害)。

内分泌攪乱物質による生殖への影響とその作用機構に関する研究においては、エストラジオール又はノニルフェノールの投与により、ニワトリ胚においてピテログニン II mRNA の発現が誘導された。発現量は、被験物質及び投与量に依存していたが、胚の性別による差は認められなかった。エストロゲンにより制御される性分化関連分子の発現は、本来の発現時期以外においても、性別に関係なく、mRNA 発現のレベルで内分泌攪乱物質による影響を受けると考えられた (科振調)。

2. 医薬品等の中樞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

中樞神経系における ATP 受容体の機能の解析と医療への応用においては、中樞神経系神経核において、細胞外 ATP はシナプス前構造の興奮を介さず、受容体チャネルからの直接的カルシウム流入によって興奮性シナプス伝達を引き起こすことが明らかになった (委 HS)。

グリア・ニューロン・ネットワークでの ATP の機能に関する研究では、ミクログリアは ATP 刺激により活性化され、神経機能保護作用を持つサイトカインの IL-6 を放出する事が

明らかになった (委 HS)。

3. 生体機能における情報伝達に関する薬理学的研究

痛みの情報伝達における ATP 受容体の役割に関する神経・行動薬理学的研究においては、カプサイシン試験、ホルマリントテスト等の疼痛動物モデルを用いた行動薬理学的手法により、末梢ではイオンチャネル型 ATP 受容体 P_2X_3 が痛み発生に係わることが明らかになった。ヒト難治性疼痛に似た症状が $P_2X_{2/3}$ ヘテロ受容体の刺激により生じることが分かった (文科研)。

4. 医薬品等のトキシコキネティクスに関する研究

環境汚染化学物質の安全性評価における代謝の役割に関する研究においては、ビスフェノール A (BPA) の代謝活性をラット、サル及びヒトの凍結融解肝細胞の浮遊培養法で検討したところ、いずれも主代謝物はグルクロニドであることが示唆された (試一般)。

食品添加物の安全性評価における代謝の役割に関する研究においては、食品添加物であるジフェニールおよびその代謝物が CYP4A を誘導することを示した (試一般)。

残留農薬の相乗毒性に関する薬物動態学的研究においては、メルカプトベンズイミダゾールの *in vitro* 代謝をラット及びヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) により代謝されることが示唆された (厚科研)。

5. 医薬品等の細胞機能に及ぼす影響に関する薬理学的研究

発癌感受性に影響を及ぼす遺伝子多型性に関する研究においては、多型性ヒト硫酸転移酵素の大腸菌内発現系を用い、日本人・欧米人に存在する異型酵素と野生型酵素間でタバコの煙に含まれる癌原物質の代謝活性化能に有意な差異がないことを示した (厚癌研)。

植物エストロゲン及び代謝物の細胞機能に及ぼす影響に関する研究においては、フェノール性水酸基の硫酸抱合反応により、内分泌攪乱物質 BPA のエストロゲン様作用は約 1/100-1/1000 に減弱することをエストロゲン応答遺伝子 pS2 の発現誘導阻害及び、乳癌由来の MCF-7 細胞の増殖誘導阻害作用を指標として明確にした (文科研)。

6. 薬剤反応性遺伝子の多型解析に関する研究

薬剤反応性遺伝子多型の解析においては、抗癌剤及び循環器病薬等に関する薬剤反応性遺伝子解析系を樹立培養細胞を用いて確立した。

多型性薬物代謝酵素の多型解析においては、抗癌フッ化ピリミジンプロドラッグの代謝活性化酵素の異種細胞内発現によりプロドラッグの抗腫瘍作用発現の測定が可能となる系を確立した。

7. その他

臨床薬物動態試験ガイダンスおよび薬物相互作用ガイダンス案作成を完了し、母集団薬物動態試験の解説書とともに厚生労働省に提出した。また、ダイオキシン類およびフタル酸エステル類のリスクアセスメントの一環としてその薬物

動態について調査し、厚生労働省に退出した。日本公定書協会の武田寧博士を班長とする「鑑定分析の信頼性向上検討会」の提言作成に協力した。

病 理 部

部 長 広 瀬 雅 雄

概 要

前年度に引き続き、化学物質の毒性・発癌性に関する病理学的研究、自然発生病変の診断の確立に関する研究、安全性評価のための試験法・生体指標に関する研究、動物発癌モデルに関する研究及び発癌メカニズムに関する研究、環境化学物質のリスクアセスメントに関する研究等を行った。

人事面では、三森国敏室長が平成12年10月1日付けで東京農工大学農学部教授に就任した。平成13年3月31日付けで非常勤職員小林恒雄が退職、平成13年4月1日付けで安原加壽雄主任研究官が退官した。平成13年4月1日付けで今井俊夫室長、有村卓朗研究員が着任した。また、賃金職員の仁保直子が平成13年3月31日付けで退職、平成13年4月1日付けで原綾乃、石垣見枝子、松永弥智代が、同年4月9日付けで深田美智子が採用された。また、孫和永がSTA-フェローとして平成11年5月10日から病理部に配属されていたが、平成13年2月28日に研修を終了し、帰国した。

短期海外出張は、広瀬雅雄部長がスイス・ジュネーブで開催された「残留農薬の合同会議」に出席し討議を行なった（平成12年9月19日～28日）。また、韓国・ソウルで開催された「第1回 国立医薬品食品衛生研究所と韓国国立衛生研究所の合同シンポジウム」に出席し、討議を行なった（平成12年10月20日～21日）。西川秋佳第一室長は、スイス・ジュネーブで開催された「第55回FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）」に出席し、討議を行った（平成12年6月5日～15日）。また、フィンランド・ヘルシンキで開催された「第7回国際簡潔評価文書（CICAD）最終検討会議」に出席し、討議を行った（平成12年6月26日～6月29日）。三森国敏第三室長はフランス・パリで開催された「第12回OECDナショナル・コーディネーター会議」に出席し、討議を行った（平成12年5月16日～5月21日）。国外の学会出張としては、広瀬雅雄部長は韓国・済州島で開催された第2回アジアトキシコロジー学会に出席し、発表および討議を行なった（平成12年8月23日～25日）。西川秋佳室長が米国ニューオーリンズで開催された第92回米国癌学会に出席し、発表および討議を行った（平成13年3月24日～28日）。渋谷淳室長、今沢孝喜主任研究官、畝山智香子主任研究官、孫和永が米国サンフランシスコで開催された第40回米国トキシコロジー学会に出席し、発表およ

び討議を行った（平成13年3月25日～3月31日）。

研究業績

1. 神経毒性の改善に関する研究

超微形態学的に、グルタミン酸はピンクリスチンの末梢経毒性を軽減させることが明らかとなった。

2. カドミウムの健康影響に関する研究（農林水産省委託研究費、環境省委託研究費）

塩化カドミウムの長期間低濃度暴露による腎障害発現の閾値について文献を収集し、ラットでの腎障害閾値はヒトよりも高いことを明らかにした。

3. 生薬成分の副作用に関する研究（厚生科学研究費補助金）

小柴胡湯のマウスモノクロタリン誘発間質性肺炎に対する修飾作用の検索を終了し、モノクロタリン投与開始時から小柴胡湯を計11週間投与した動物で、病理組織学的な肺傷害の程度が増強した。各種サイトカインの発現状況を検索した結果、強度の肺傷害例で発現増強を示すサイトカインを認めたものの、小柴胡湯による発現修飾作用は認められなかった。

4. ダイオキシン類の健康影響に関する総合的評価研究（厚生科学研究費補助金）

ダイオキシン類の発がん性に関する文献収集を行い、その発がん影響の可能性を調査・検討し、ダイオキシン類は非遺伝子傷害性機序により各種臓器に発癌性を示す化学物質であることを確認し、それらの最小発癌用量を中心に文献調査を進めた。

5. 食品添加物の毒性並びに発癌性の研究（食品等試験検査費）

1) 12ヶ月間慢性毒性試験およびがん原性試験ではペクチン分解物、キシロースおよび塩化マグネシウムは病理組織学的検索を継続した。また、アカネ色素および硫酸アンモニウムは動物実験を継続した。

2) ラット甲状腺二段階発癌モデルを用いてコウジ酸のイニシエーション作用をさらに検討する実験を開始した。

3) ラット・90日間反復投与毒性試験ではシアナット色素およびルチンで明らかな毒性は認められなかった。また、トウガラシ色素、モリンおよびN-アセチルグルコサミンの試験を開始した。

4) 補骨脂抽出物の精巢毒性発現メカニズムを解析するため、ラットに補骨脂抽出物を単回ないし12週間投与する実験を行った結果、初期の標的はパキテン期精母細胞であり、血中テストステロン及びゴナドトロピンの持続的低下を伴う変化であることを明らかにした。

5) DHPN単回投与による血中TSHの変動と精巢毒性発現メカニズムを解析した結果、DHPNが精祖細胞を障害することが示された。

6. 動物用医薬品の残留防止対策に関する研究（食品等試験検査費）

1) DHPNを用いたラット二段階発癌実験を実施し、キシラジンの甲状腺腫瘍発現閾値を求めるための検討を行った結果、250ppmが閾値であることを明らかにした。

2) p53ノックアウトマウスを用いて、2,6-キシラジンについての発がん性の有無を検討する6ヵ月実験を行った結果、発癌性はみられなかった。

7. 食品中化学物質の相互作用等に関する調査研究(厚生科学研究補助金)

1) MNNGによるイニシエーション後、亜硝酸とトコフェロールあるいはプロピルガレート投与群ではラット前胃発癌が促進された。

2) 芳香族アミンと亜硝酸の同時投与におけるラットの長期動物実験を終了し、PhIPによる乳腺発癌が亜硝酸により抑制された。

3) 亜硝酸とフェニルアラニンあるいはN-アセチルシステインの同時投与で、軽度の腎毒性の増強が認められた。

4) 多臓器発癌物質であるエチルニトロソ尿素をrasH2マウスに投与後、食品に含有する抗酸化物質であるブチルヒドロキノンと亜硝酸と同時に20週間投与し、その前胃発癌に対する修飾作用を検討した結果、顕著な影響はみられなかった。

5) MNNGでイニシエーション後、亜硝酸と種々の用量のアスコルビン酸投与により、肉眼的に用量相関的な前胃発癌プロモーション作用が認められた。

8. 内分泌かく乱物質の人体影響に関する調査研究(厚生科学研究補助金)

1) 卵巣摘出ラットにDHPNでイニシエーション処置後、サルファディメトキシシンとエストラジオールベンゾエート(EB)、ビスフェノールAないしメトキシクロールを20週間同時投与した結果、強いエストロゲン作用をもつEB以外には腫瘍の発生を増強する作用がないことを明らかになった。

2) Enhanced OECD テストガイドライン407の策定作業の過程で、内分泌影響を検出するための新規パラメーター候補である α 2u-グロブリンの肝・腎における発現解析を行う目的で、ラットを用いた低用量エストラジオールの経口投与実験とジェニスタインの28日間反復投与実験を行った。

9. 内分泌かく乱化学物質の発達期脳に及ぼす影響に関する研究(厚生科学研究補助金)

1) エストラジオールを胎生期ないし授乳期ラットに混餌投与する実験を行い、脳の性分化臨界時期における視床下部性的二型核でのエストロゲン応答性遺伝子の発現変化が、性成熟後の内分泌関連器官の変化を予測できる指標となることが示された。関連技術として、パラフィン包埋切片の微量組織からRNA、蛋白質の定量解析及びDNAの変異解析が可能な組織固定法を確立した。

2) メトキシクロール、ジイソノニルフタレート、ビスフェノールA、ノニルフェノール、ジェニスタインの混餌投与

実験を終了し、in life parameter及び解剖所見から、メトキシクロールの高用量投与群のみで、性成熟後に明らかな内分泌影響が確認された。

10. 医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究(厚生科学研究補助金)

ヒトプロト型c-Ha-ras導入トランスジェニック(rasH2)マウス、p53ノックアウト(p53K0)マウスやXPAノックアウトマウスについての短期発癌性試験系に関する実験および文献を収集し、これらの試験系の有用性や問題点について検討した結果、rasH2とp53K0マウスが遺伝毒性発癌物質の検出に有用であった事を確認した。

11. 発癌メカニズム解明のための新手法に関する研究(文部科学省科学研究費)

ラット肝発癌モデルを用いて、フェノバルビタール投与により発現増加を示した遺伝子群をcDNA subtractionにより得、ノザン解析によるスクリーニングにより、プロモーション活性の短期検索指標として有効と考えられる12候補遺伝子を得た。

12. 動物による発がん性評価のための新手法の確立とその意義に関する研究(厚生労働省がん助成金)

非遺伝子傷害性発癌物質のin vivo短期スクリーニングを可能とする分子指標を探索する目的で肝臓を標的とした発現解析を行ったところ、ペルオキシゾーム増生剤投与に反応するポリペプチド性シグナルをえて、その発現特性から、ペルオキシゾーム増殖過程に関与するものの、その発癌過程には積極的に関与しない遺伝子産物である可能性が指摘された。

13. がんの化学予防効果の検索モデルの検討に関する研究(厚生労働省がん助成金)

膀胱予防物質検索のための中期モデルの検討を行い、12週間のモデルを開発し、その有用なマーカーを検討した結果、Cyclin D1が初期腫瘍性病変に陽性を示し、マーカーとしての可能性が示された。

14. in vivoでの突然変異と発がんの関連に関する研究(厚生労働省がん助成金)

gpt deltaマウスおよびラットを用いて、臭素酸カリウムの変異原性と発癌性を比較する実験を開始した。

15. 未規制化学物質の基準化に関する研究(食品等試験検査費)

gpt deltaマウスを用いて塩素処理水副生成物MXの変異原性および発癌性を検討した結果、明らかな影響は認められなかった。

16. 喫煙関連発癌の制御機構と予防に関する研究(喫煙財団委託研究費)

1) 喫煙の負荷はラットおよびハムスターの肝臓における生体異物代謝酵素系に影響することを明らかにした。

2) DEN投与ハムスターにおいてDNA付加体の発現を経時的に検索する実験を終了した。

3) タバコ煙はMeIQxによるラットの肝および大腸発癌を促進することを明らかにした。

17. 遺伝子改変動物を用いたタバコ煙成分の肺腫瘍修飾作用に関する研究 (喫煙財団委託研究費)

1) NNKでイニシエーション処置したrasH2マウスにタバコ成分のジメチルアニリンを26週間混餌投与した実験を終了した結果、肺腫瘍修飾作用はないことが明らかとなった。

2) NNKでイニシエーション処置したrasH2マウスにタバコ成分のシンナムアルデヒドを26週間混餌投与した結果、シンナムアルデヒドは雄rasH2マウスに対して発がん抑制作用を示すことを明らかにした。

3) 肺発癌物質であるNNKをrasH2マウスに投与後、肺発癌プロモーターであるグリセロールを26週間飲水投与し、肺腫瘍に対する修飾作用を病理組織学的に解析した結果、グリセロールによる発がん増強作用はみられなかった。

18. 食品の発癌抑制に関する研究

1) 多臓器発癌モデルを用いてIP6とミオイノシトールの影響を検討した結果、肉眼観察においてともに乳腺腫瘍の抑制傾向を示した。

2) PhIP投与終了後からカカオポリフェノールを与えた結果、肉眼観察において、乳腺腫瘍発生の抑制傾向が認められた。

3) 多臓器発癌モデルにおいて、カカオポリフェノールの投与により実験期間中の死亡率が低下した。

19. 内分泌攪乱物質による生殖への影響とその作用機構に関する研究 (科学技術振興調整費)

p53欠損CBAマウスの子宮発癌モデルでエストラジオール投与による発癌増強メカニズムを明確にするため、誘発された腫瘍でのエストロゲン受容体とエストロゲン応答性遺伝子の発現解析を行った結果、エストロゲン受容体 α のdown-regulationの起こることが明らかとなった。

20. 食品中内分泌かく乱物質等の発がん修飾作用に関する実験的研究 (厚生科学研究費助成金)

1) p53欠損CBAマウスの子宮腫瘍モデルを用い、内分泌攪乱作用のあるゲニステイン、ノニルフェノール及びアトラジンの子宮腫瘍に対する修飾作用を検討した結果、修飾作用のないことが明らかとなった。

2) 野生型CBAマウスにENUを1回投与後1年間無処置飼育し、p53欠損CBAマウスでみられるような子宮内膜肉腫が誘発されるか否かについて検討した結果、内膜腺上皮腺癌と卵巣嚢中皮腫が効率的に誘発された。

3) ラットDHPN甲状腺発癌モデルを用いて、大豆タンパクとヨード欠乏の複合的修飾作用を検討した結果、相乗的発癌促進作用が認められた。

4) ラットDMBA乳腺発癌モデルを用いてノニルフェノールの乳癌発生に対する修飾作用を検討した結果、顕著な影響は認められなかった。

5) ラットDMBA乳腺発癌モデルを用い、乳腺腫瘍発生後に

卵摘を行うと同時にゲニステインを投与し、乳腺腫瘍増殖に対する影響を検討した結果、弱いエストロゲン様作用をもつことが示唆された。

6) ラットDMBA乳腺発癌モデルを用いて、アトラジンの及ぼす影響を検討する実験を開始した。

7) rasH2マウスにエチルニトロソ尿素を投与し、子宮腫瘍を誘発させ、ゲニステインとノニルフェノールの子宮腫瘍に対する修飾作用を検討する実験を行った結果、そのような作用はみられなかった。

8) エチニールエストラジオールを雌rasH2マウスに短期間投与後、エチルニトロソ尿素を単回投与し、子宮発癌に対するホルモン前投与の影響を検討した結果、発癌を増強する作用はみられなかった。

9) 雄p53欠損CBAマウスにジメチルニトロサミンでイニシエーション後ジエチルヘプチルフタレートと26週間混餌投与した結果、肝発癌修飾作用は見られなかった。

10) 雄p53欠損CBAマウスにエチルニトロソ尿素を一回投与して26週間後では、その標的性は雌p53欠損CBAマウスと同じであることが示された。

11) 雌rasH2マウスにエチルニトロソ尿素を一回投与後、グリセリンないしフェニールフタレンを26週間投与した結果、発癌感受性は増強されなかった。

12) 雌rasH2マウスにジメチルニトロサミンでイニシエーション後、フェノバルビタール、DEHPないしフルメキンを26週間投与した結果、肝発癌感受性は増強されなかった。

21. 食品による膀胱発癌に関する研究 (食品等試験検査費)

1) ベンジルイソチオシアネート (BITC) とアリルイソチオシアネート (AITC) の膀胱発癌イニシエーション作用の有無を検索した結果、イニシエーション作用を認めなかった。

2) 低用量の遺伝毒性膀胱発癌物質と種々の用量のBITCを同時投与することにより、肉眼的にBITCの用量に相関した膀胱腫瘍発生の抑制がみられた。

21. 発ガン抑制・転移抑制薬の開発のための研究 (ヒューマンサイエンス財団受託研究費)

1) 膀胱予防物質探索のための短期ハムスターBOPモデルの作成を検討した。

2) ラット胃発癌モデルを用いて、COX-2インヒビターの影響を検討する実験を開始した。

3) ハムスター膀胱発癌モデルを用いて、COX-2インヒビターの影響を検討した結果、膀胱癌を抑制した。

23. 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

システムを構築し、データ入力を行うとともに、安全性評価業務と評価手法の研究を継続した。

変異遺伝部

部長 林 真

概 要

前年度に引き続き、生活関連化合物の安全性に関する研究、変異原性試験法の改良と新しい手法の開発に関する研究、突然変異誘発に関する基礎的研究、変異原性試験のデータベースに関する研究、および培養細胞研究資源の収集、保存、開発のシステム構築に関する研究を行った。国際協力事業として、国際協力事業団に協力し、マレーシアおよび中国への遺伝毒性試験に関する技術移転のプロジェクトに参画してきた。

昨年度発見された突然変異の誘発に関わる新しいDNAポリメラーゼ (UmuC/DinB/Rad30/Rev1) は、DNAポリメラーゼYファミリーと称されることとなり、平成13年3月にはこのDNAポリメラーゼを含むDNA損傷と修復、突然変異に関する国際ワークショップを開催した。また、新しい試みとして、DNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析技術が化学物質等の遺伝毒性評価においてどのような役割を果たせるかに関する検討を開始した。検討の一環として、行政機関や企業の研究者を集めた国際共同研究 (International Life Science Institute 主催) に協力する基盤を固めた。

行政支援業務として薬事・食品衛生審議会臨時委員として、医薬品、食品関連物質、工業化学品等の生活関連物質の安全性を確保するための厚生行政に協力した。また、OECD毒性試験法ガイドラインの改訂に伴い、「新規化学物質にかかわる試験の方法について」(化審法ガイドライン)のうち、「げっ歯類を用いる小核試験」の改訂作業に着手した。

人事面では、平成12年4月1日より松井道子元主任研究官を引き続き客員研究官として迎え、これまでに行った食品添加物の再評価データの内、未発表のものをまとめて公表した。第一室においては平成13年1月1日より、科学技術振興事業団の特別研究員として王文晟氏を迎え、姉妹染色分体交換交換とゲノム安定性の解析に関する研究を開始した。HS振興財団の研究支援者活用事業の一環として平成10年10月1日より第一室においてヒトゲノム遺伝子治療事業に従事していた田所聡氏は平成13年3月31日付で退所した。平成13年4月1日付でHS振興財団の研究支援者活用事業の一環として櫻庭真弓氏が第一室で培養細胞を用いる研究を行うために配属された。第二室では、HS振興財団の流動研究員として平成11年4月より金秀良氏が大腸菌 *dinB* の遺伝学的研究に従事してきたが平成13年4月1日付でミレニアムプロジェクトに移籍となった。また、山田雅巳主任研究官が平成13年4月1日から厚生労働省大臣官房厚生科学課へ9ヶ月間の予定で出向した。第三室においては田辺秀之研究員が染色体クロマチン構造の3次元解析

に基づいた比較進化的研究を行うため平成11年8月1日からドイツ・ミュンヘンのルードヴィッヒマキシミリアン大学で科学技術庁長期在外研究員として研究を行ってきたが、1年6ヶ月間の長期出張から帰国し、平成13年1月より第三室の業務に復帰した。また、4月1日からは細胞バンク事業に協力するため、高野寿子、北條麻紀両氏を非常勤職員として迎えた。

短期海外出張としては、林部長は平成12年4月5日から15日まで米国・ワシントンへ出張し、FDAを訪問し遺伝毒性試験法に関する国際ワークショップに関する講演を行い、その後ニューオーリンズで開催された米国環境変異原学会 (4月9日から13日) に参加した。本間第一室長も平成12年4月7日から14日まで米国・ニューオーリンズへ出張し、米国環境変異原学会、およびその前に開催されたマウスリンフォーマ試験に関する国際ワークショップにに参加し、発表、意見交換を行った。

能美第二室長は平成12年4月6日から15日まで米国・ニューオーリンズに出張し、環境変異原学会において変異検出用トランスジェニックマウス *gpt delta* に関する招待講演を行った。

水澤第三室長と増井主任研究官は平成12年6月10日から6月16日まで米国・サンディエゴに出張し、米国・インビトロバイオロジー学会ならびに国際培養学会に出席し、ヒト細胞増殖抑制因子 (Eti-1) に関する発表を行うと共に、細胞バンクワークショップに出席しヒト細胞の個別識別技術を導入して品質管理発展させている現状の報告を行った。

林部長は平成12年7月1日から7月6日まで英国・スワンシーへ出張し、英国環境変異原学会で開催されたシンポジウム「各国の遺伝毒性ガイドラインと戦略」において日本の現状を化審法ガイドラインを中心に講演した。

本間第一室長は日中医学協会の支援を受け、平成12年7月7日より7月20日まで中国・四川省の華西医科大学を訪問し、遺伝子突然変異試験の技術指導、および講義を行った。

松岡主任研究官と鈴木主任研究官は平成12年8月20日から8月28日まで、ハンガリー・ブダペストに出張し、ヨーロッパ環境変異原学会に出席し、それぞれ染色体の異数性誘発機構に関する研究、トランスジェニックマウスを用いた突然変異誘発機構に関する研究について発表した。

能美第二室長は8月17日から9月2日まで、英国、フランス、スイスに出張し、英国では王立癌研究財団クレアホール研究所で大腸菌 *dinB* 遺伝子に関する講演を行うとともに、8月20日から26日までオックスフォードで開かれたゴードン研究会議に参加し発表を行った。

林部長は平成12年10月20日から10月21日まで韓国・ソウルに出張し、第一回韓国食品医薬品安全庁毒性研究所及び国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターとのシンポジウムに出席し、国立医薬品食品衛生研究所・変異

遺伝部の紹介をすると共に、遺伝毒性分野の最近の動きについて意見交換を行った。

本間第一室長は平成12年10月12日より、10月19日まで中国・北京に出張し、国際協力事業団(JICA)が進める中華人民共和国医薬品安全性評価管理センタープロジェクトの一環として、第1回遺伝毒性セミナーを組織、開催し、遺伝子突然変異に関する発表を行った。

本間第一室長は平成12年10月26日から11月2日までスイス・ジュネーブに出張し、がん研究におけるバイオテクノロジーのインパクトに関する国際会議に出席し、がん抑制遺伝子p53による遺伝的安定化機構について発表した。

林部長は平成12年2月2日から12月7日まで英国・ロンドンとオランダ・ライデンに出張し、英国では試験管内小核試験に関するワークショップで講演すると共に、オランダでは2001年10月に日本で開催される第5回国際染色体異常シンポジウムに関する打ち合わせを行った。

能美第二室長は平成12年12月14日から20日まで米国・ハワイへ出張し、パシフィック2000(環太平洋国際化学会議2000)においてトランスジェニックマウス変異原性試験に関する招待講演を行った。

林部長は平成13年2月11日から2月17日までマレーシア・シャーラムに出張し、JICAが進めるマレーシア化学物質リスク管理プロジェクトにおける遺伝毒性試験に関する技術移転の視察と短期指導を行うと共に、JICAとマレーシア側共同主催によるセミナーに参加して遺伝毒性試験での国際動向について講演を行った。

林部長、本間第一室長、鈴木主任研究官は平成13年3月5日から3月8日まで中国・北京に出張し、JICAが進める中華人民共和国医薬品安全性評価管理センタープロジェクト第2回中日医薬品安全性評価学術シンポジウムに出席し、それぞれ「遺伝毒性試験に関する国際調和とガイドライン及びGLP」、「遺伝毒性試験におけるマウスリンフォーマ試験の有用性」および「*in vivo*での遺伝毒性試験：小核試験およびトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験の手法と適用」について講演を行った。

林部長、鈴木主任研究官および増村研究員は平成13年3月15日から3月23日まで米国・サンディエゴに出張し、米国環境変異原学会、トキシコジェノミックスに関する国際集會に出席し、林部長は本会議の前日まで行われたマウスリンフォーマTK試験に関する国際ワークショップにてデータの統計解析に関する討論に参加し、鈴木主任研究官はトキシコジェノミックスの集會に出席し共同研究に関する討議を行い、増村研究員は本会議において*gpt delta*トランスジェニックマウスに関する最新の知見を発表した。

能美第二室長は平成13年3月26日から31日まで、HS国際共同研究の一環として米国・ダーラムへ出張し、デューク大学ピーズ研究室を訪問し、大腸菌DinB蛋白質の結晶化に関する共同研究について討論を行った。

研究業績

1. 食品添加物の変異原性に関する研究

2種類天然添加物(ウルシロウ(ガムベース)およびオゾケライト(ガムベース))について哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を行った。その結果、両化合物とも染色体異常を誘発しないことが明らかとなった(生活衛生局食品化学課)。

2. 化学物質の光毒性にかかわる評価方法に関する研究

紫外線特異的変異であるCCからTTへの変化を、マウス癌抑制遺伝子*p53*遺伝子を指標として検出するための変異アレル特異的PCR法の確立を行い、 10^{-6} レベルの検出感度を得ることができた。また、新しい試みとして、DNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析技術を用い、約1000個の遺伝子についてヒト培養細胞株TK6におけるリボフラビンの光毒性発現時に解析したところ、数種の遺伝子について2倍以上の発現変化が認められた(厚生科学研究費補助金生活総合研究事業)。

3. ダイオキシン類の変異原性に関する研究

平成9年度以降の文献調査を行った。遺伝毒性に関する新しい報告としては酸化ストレスを高めDNA単鎖切断の誘発、および薬物代謝酵素の誘導によりDNA附加体の生成を修飾するなど、一部二次的な作用を示すものがある。しかし、現状においても当時の結論である「ダイオキシン類には直接的な遺伝子傷害性はないものと考えられる」を覆すような情報は得られていない(厚生科学研究費補助金)。

4. 遺伝子改変テスターを用いる第二世代変異原性試験法の開発

*p53*ノックアウトマウスと交配した*gpt delta*トランスジェニックマウスを電離放射線処理し、得られた変異体について詳細な解析を行い、*p53*の影響には臓器特異性のある結果を示唆した(HS財団受託研究費)。

5. ほ乳類培養細胞を用いる変異原性試験の開発に関する研究

チャイニーズハムスター肺由来細胞株CHL/IUを用いる小核試験法バリデーションのための共同研究に参加し、標準的手法の有用性を確認した。また、これまでの共同研究の成果を論文として発表すると共に、平成12年12月に英国で開催された試験管内小核試験に関するワークショップで発表した(労働省化学物質情報課・JETOC)。

6. 培養細胞を用いる異数性検出系の開発

染色体の数的異常検出系としての、*in vitro*小核試験の有用性について確認のための試験を行い、分裂細胞の出現頻度、多核細胞の出現頻度等の増加が数的異常の出現と相関することを確認した。

7. *in vivo*での突然変異と発がんの関連に関する研究

*gpt delta*マウスを用いdimethylnitrosamine(DMN)による肝臓での変異誘発と発現時間との関連について検討し、DMNによる変異誘発には1週間以上の発現期間が必要であ

ることを明らかにした(厚生省がん研究助成金)。

8. ヘテロサイクリックアミンの新しいトランスジェニックマウスモデルに対する変異原性の分子解析

ヘテロサイクリックアミン関連物質(PhIP等)について *in vivo*での遺伝子突然変異誘発性を *gpt delta* トランスジェニックマウスを用いて検討した。その結果、PhIPは塩基置換型の変異が欠失型のものと比較して高頻度に観察された。また、塩基対欠失はG:C対が連続する箇所ですべて誘発された。これらの成果は平成13年3月に開催された米国の環境変異原学会において発表された(厚生省がん研究助成金)。

9. 動物による発がん性評価のための新手法の確立とその意義に関する研究

DNAの初期損傷を検出する試験系である、単細胞ゲル電気泳動法の導入を行い、6種のジメチルアニリン(DMA)異性体の作用を検討した結果、肝臓、腎臓、肺、骨髄においてDNA損傷の誘発が観察され、その強度は臓器ごと、異性体間で差のあることが判明した。このうち2,5-, 2,6-, 3,5-DMAについてトランスジェニックマウスで検討を行ったところ、2,6-DMAの発がん標的臓器である鼻腔において2,5-および2,6-DMAは変異頻度を上昇させ、シークエンス解析の結果からATからGCへの変異とGCからTAへの変異が増加していることが明らかとなった(厚生省がん研究助成金)。

10. トランスジェニックマウスを用いる変異原性試験のバリデーションに関する研究

日本環境変異原学会MMS研究会の共同研究の一環として、当部で開発した *gpt delta* トランスジェニックマウスを用いる *in vivo*突然変異誘発系のバリデーション研究を行った。

11. 遺伝子変化を指標とした環境化学物質による発がんリスク評価および機構解明のための手法の開発に関する研究

アリストロキア酸およびジベンゾ[*a, l*]ピレンの遺伝子傷害性について、トランスジェニックマウス(Muta™Mouse)を用いる *in vivo*突然変異試験にて検討し、臓器特異的な変異の誘発を検出した。誘発された突然変異の解析により、いずれもアデニンのアダクト由来と考えられる変異が特徴的に誘発されていることが明らかとなった(環境省国立機関公害防止等試験研究費)。

12. DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現変化を指標とした遺伝毒性の検索

ヒト培養細胞TK6およびその *p53* 変異体であるWTK-1株を用い、 γ 線を照射した際の遺伝子発現の変化を、オリゴヌクレオチドマイクロアレイを用いて約1000種類の遺伝子に対して解析を行い、放射線により誘発される遺伝子、およびそれに対する *p53* 遺伝子の影響に関して検討した。

13. 生殖細胞に対する遺伝毒性の評価法に関する研究

トランスジェニックマウスを用いた変異原性試験において、精巢の生殖細胞における変異誘発性を解析することによ

り、生殖細胞に対する遺伝毒性の評価を行った。被験物質として、既に体細胞臓器に対しては強い突然変異誘発性を持つことが知られているベンツピレンを用いて検討を行ったが、同様の処理条件では生殖細胞には突然変異は誘発されないことが明らかとなった。

14. 多臓器小核試験に関する研究

幼若ラットの肝臓を用いた小核に関する共同研究に参加し、本試験法の確立と普及をめざし、基礎的な検討を行った。被験物質として肝発がん物質であるジエチルニトロソアミンを用い、肝臓における小核の誘発を検討したところ、用量依存的な小核の誘発が確認できた。

15. Mutagenesis Proteinの構造と機能に関する研究

大腸菌DinB蛋白質の結晶化条件を検討すると共に、耐熱性古細菌のDinBホモログについて精製標品を得た(HS国際共同研究)。

16. *In vivo*での突然変異と発がんの関連に関する研究

ジメチルニトロソアミン投与Big Blue®マウスに発生した腫瘍における突然変異頻度を周囲の正常組織と比較した。その結果、腫瘍部における突然変異頻度はむしろ正常部位に比べて低く、がん細胞において突然変異が多発するという現象は見られなかった。MeIQx投与した *p53* ノックアウトBig Blue®マウスに発生した腫瘍を解析した場合にも、同様の結果が得られた。

17. 医薬品規制ハーモナイゼーションに関する国際共同研究

ICHにおける遺伝毒性の試験等に関するメンテナンスでは *in vitro*小核試験が検討課題の1つとなっている。本研究は、国際的な共同研究(SFTG)の一環として行われたものであり、*in vitro*小核試験が染色体の構造および数的異常を誘発する化学物質をかなり効率よく検出することが判明した。ただし、試験プロトコールを画一化するには至らなかった(厚生科学研究)。

18. ヒト肝細胞を用いた新しい遺伝毒性試験系の開発

*in vitro*の遺伝毒性試験では、代謝活性化を必要とする化学物質の評価に関しては、ラット肝S9等の添加を必要とすることが問題の一つである。薬物代謝薬物代謝酵素を高発現するヒト肝がん由来細胞株を用い、S9の添加を必要としない遺伝子突然変異検出系の確立を試みた(創薬等HS総合研究)。

19. 突然変異の誘発を促進する蛋白質の構造と機能に関する研究

大腸菌DNAポリメラーゼIV(DinB)の活性は、DNAポリメラーゼIIIホロ酵素の連続的な複製を保証する β サブユニットの添加により著しく促進されることを明らかにした。また平成13年3月14日から16日まで「放射線障害の修復と可視化に関する国際ワークショップ」を開催した(原子力国立機関原子力試験研究費、文部科学省)。

20. 損傷DNAの複製に関する研究

大腸菌DNAポリメラーゼIV(DinB)は、DNAポリメラーゼ

II, DNAポリメラーゼVに比べ10倍以上発現量が高いことをウェスタン・ブロッティング法を用いて明らかにした(ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP))。

21. 酸化的DNA損傷に対する防御機構の研究

ヒトhMYH1の酸化的DNA損傷に対する修復機構について検討し、この酵素が8-オキシグアニンと対合したアデニンの除去に関わることを明らかにした。

22. DNA修復異常遺伝病の分子機構の解明に関する研究

早期老化症であるウェルナー症候群、ブルーム症候群の病態解明のため、患者由来細胞、もしくは原因遺伝子をノックアウトした細胞を用い、DNAおよび染色体不安定性を検討した。両疾患とも強い染色体不安定が認められたが、その特徴は極めて異なることが示された(厚生科学研究補助金・ヒトゲノム再生医療等研究事業)。

23. プラスミドを用いた*in vitro*突然変異検出系を用いた変異誘発機構に関する研究

M13mp2一本鎖ファージを用い、*in vitro*で処理し、*lacZ* α 遺伝子に誘発された突然変異を大腸菌にて選択した。ENUによる変異体はGからAの変異の他に、CからTへの変異も多く見られた。これまでENUは主にGへの付加体によりGCからTAへのトランスバージョン型変異を誘発するとされていたが、Cの付加体も突然変異に関与することが示唆された。

24. ほ乳類細胞におけるDNA2本鎖切断修復に関する研究

哺乳類細胞におけるDNAの2本鎖切断は、一般にend-rejoiningによって修復されると考えられてきたが、ヒトリンパ球細胞株を用いた遺伝子突然変異の研究から、組換え修復も起きており、その制御にはがん抑制遺伝子であるp53が重要な役割をしていることが示された。

25. トランスジェニックマウスより得られる変異スペクトルデータベースの構築と公開

当研究室にて得られたMutaTMMouseおよびBig Blue[®]マウス由来の*cII*遺伝子突然変異体に関するデータを用い、WWWへの公開を行うためのデータベースを作製した。現在までに、自然突然変異および化学物質処理による突然変異体を含め、1753個の変異体に関する情報を公開した。

26. 既存化学物質安全性点検支援システムを利用した評価手法の研究

27. 培養細胞研究資源の整備に関する研究(基盤整備)

新規細胞33種の寄託を受けた。そのうち12種について品質管理実施後JCRB細胞として登録した。品質管理実験は、マイコプラズマ検査、BVDVウイルス検出を実施し、必要に応じて除去作業を行った。ヒト細胞についてはSTR-PCR法によりクロスコンタミ検査を実施し、1種類の細胞について誤りがあることを発見した。

28. ヒト正常上皮細胞(ケラチノサイト)の培養系の確立と分譲システムの確立に関する研究

ヒト由来組織の凍結保存及び回復法について検討を加えた。倫理規定の原案を作成し、登録時の書式等についての原案を利用して、病院からの細胞の入手について検討を加えた。検討に基づいて病院からヒト組織材料を入手し、長期保存を確立した。また、ヒト組織を研究材料として利用する際の課題について検討し、公開の勉強会を開催した(HS財団受託研究費)。

29. 生命科学研究に必須な培養細胞研究資源管理基盤の整備に関する総合的研究

培養細胞保存管理のためのコンピュータシステムの再構築を実施した。内部管理用ファイルサーバならびに情報公開用WWWサーバをLINUX化し、クライアントをWINDOWS98とした。このシステムに合わせて、細胞バンク設立当初より使用してきた管理プログラムを全面的に見直しGUI化した。その中で新たに追加した品質管理項目に対応するデータベースの作成と公開システムを開発した。新規受入細胞は33種。品質管理の実施は12種(厚生科学研究費補助金事業)。

30. 上皮細胞の増殖停止機構の解析に関する研究

Eti-1遺伝子の細胞増殖抑制はP53遺伝子の発現状況に依存することを明らかにしたことを受けて引き続き詳細な性状について調べている。Eti-1遺伝子については国際特許が成立した(文部省科学研究費補助金)。

31. 生物系研究資源データベース構築に関する研究

昨年に引き続き約500レコードの画像データを蓄積し、その全てをWWWサイトを通じて公開した。当所のWWWサーバが外部のクラッカーにより攻撃を受けて内容を書き換えられる事故への対処として、WindowsによるWWWサーバを全てLINUX化してセキュリティーを強固なものとした。同時にWWWサーバをバックアップするシステムも確立した(科学技術振興調整費、科学技術庁)。

総合評価研究室

室長 長谷川 隆一

概要

総合評価研究室は、安全性生物試験研究センターの省令室として、3名で構成されている。

広瀬明彦主任研究官は平成9年5月1日より継続して厚生省生活化学安全対策室化学物質専門官との併任として新規化学物質および既存化学物質の安全性試験結果の予備評価に従事していたが、平成13年4月2日付けで併任解除となり、新たに鎌田栄一主任研究官が併任となった。小泉睦子技術補助員は平成10年6月1日より継続してOECDの評価文書作成の補助を行っている。

本年度は昨年度に引き続き、安全性生物試験研究センターの各部と連携して、化審法に基づく新規および既存化学物質

の安全性評価および現在進行中のOECD高生産量既存化学物質の安全性点検作業に関する業務を行っており、また研究面では内分泌かく乱化学物質、環境化学物質および水道汚染物質の毒性評価に関する研究を行っている。

海外出張としてはOECD関連で、長谷川室長が「第9回 既存化学物質に関するタスクフォース会合」(平成12年5月, フランス), 「PFOS非公式評価会合」(平成12年10月, 米国), 「第11回高生産量化学物質初期評価会議」(平成13年1月, 米国), 「第10回 既存化学物質に関するタスクフォース会合」(平成13年4月, フランス)に、広瀬主任研究官が「第2回IUCLID開発専門家パネル」(平成12年7月, フランス)に出席した。また、長谷川室長は「第1回韓国食品医薬品安全庁毒性研究所及び国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターとのシンポジウム」(平成12年10月, 韓国)にセンター各部長とともに出張した。広瀬主任研究官が「第8回国際簡潔評価文書(CICAD)最終レビュー会議」(平成13年1月, スイス)に出席した。長谷川室長および広瀬主任研究官は「第42回米国トキシコロジー学会」に(平成13年3月, 米国)に出張した。鎌田主任研究官は「化学物質規制に関するシンポジウム」(平成13年8月, 韓国)に出張した。

化審法GLPの査察には、当室から3カ所、延べ4名が参加した。

業務業績

1. OECD高生産量化学物質の初期評価文書の作成及び発表

1993年から開始されたOECD高生産量化学物質安全性点検計画に関する業務として、本年度は4物質の初期評価文書を作成し、2001年1月に開催された第11回初期評価会議に提出・討議した。このうち、*m*-Toluidine および3-Methyl-1,5-pentanediol は健康影響と環境部分ともに合意されたが、*N,N*-Dicyclo-2-benzothiazolesulfenamideとCitralは健康影響部分のみが合意された。また、本会議からは日本産業界も評価文書を作成することになり、日本政府はその原案作成に協力すると共に提出前の評価および評価会議での支援を行った。その結果、提出されたMethoxypropanol acetate, 3,4-Dichlorobuteneおよび6,6'-Di-tert-butyl-2,2'-methylene-p-cresolはいずれも合意された。第12回初期評価会議は2001年6月に開催されることになっており、日本政府はドイツ企業が作成した*o*-Phthalodinitrileの原案に日本政府の試験データを入れて修正・完成させた評価文書をOECD事務局に提出した。

2. 新規化学物質の安全性評価業務

昭和48年10月16日制定され、昭和49年4月施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」[化審法]は、難分解性・低蓄積性の性状を有する新規化学物質について、毒性試験(いわゆるスクリーニング毒性試験)実施を要求している。この試験結果から新規化学物質は、指定化学物質または白物質として公表されている。この試験結果の評価

作業を行うとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成12年度は計143の新規化学物質についての評価作業を行った。

3. 既存化学物質の安全性評価業務

1993年から開始されたOECD高生産量化学物質安全性点検計画の業務に関連した化合物と国内独自の既存点検物質のスクリーニング毒性試験を、厚生省が国内の受託試験機関に委託している。これらの試験計画書の確認と最終報告書のピアレビュー及び評価作業を行うとともに、これら試験結果のデータベース化を行っている。平成12年度は16物質についての67試験の試験計画書確認作業、45物質についての162試験のピアレビュー及び評価作業を行った。

4. 化審法の届出業務の電子化に伴う業務

行政改革の一環として、新規化学物質の届出業務の電子化が進められており、それに伴う新規化学物質の届け出様式の電子化整備およびバリデーション作業、並びに評価作業に関わる電子化整備に協力した。

5. その他(各種調査会等)

薬事・食品衛生審議会の医薬品添加物調査会、化学物質調査会、PRTR対象物質調査会及び残留農薬安全性評価委員会、医薬品GLP評価委員会、内分泌かく乱作用を指標とした農薬リスク評価法試験法検討会、既存天然食品添加物の安全性評価に関する調査研究班会議、生活環境審議会水道部会水道管理専門委員会および化学物質安全性評価検討会[環境省]の活動に協力した。

研究業務

1. 化審法における既存化学物質および新規化学物質の毒性評価に関する研究

新規に入手した既存化学物質の162試験データおよび新規化学物質の143試験データをデータベースに入力し、前年度までに入力したデータと共に解析した結果、以下の構造を有する化学物質は、特に注意あるいは追加した試験項目が必要であると結論した。内分泌攪乱物質の代表例として挙げられているビスフェノールAと類似構造を有するジフェニルメタン誘導体については、精巣や卵巣の重量や組織学的所見に変化が見られなくとも、血液中のコレステロール値が明確に低下する場合は、ビスフェノールAと同様な評価をする必要がある。構造類推の観点から内分泌攪乱物質と云われている化学物質の構造を有している届出物質の場合は、精巣や卵巣等の生殖器ばかりでなく甲状腺やその他の内分泌を含めた総合的な検査を実施する必要がある。

2. 化学物質の乳幼児における毒性発現に関する研究

出生直後の動物に対し適切かつ可能な化学物質の投与方法や投与期間の設定等の検討を行い、新生児試験法の確定を行った。その結果に基づいて、14種の化学物質の出生直後から21日目までの動物への投与試験、および同じ化学物質を同系の6週齢の動物の28日間投与試験を受託試験機関に依頼し、両者の試験結果を比較しながらピアレビューを行っ

た。

3. ラット α 2U-グロブリンの分析手法に関する研究

雄ラット尿から α 2U-グロブリンに対するウサギ抗血清を作成し、腎組織標本上で免疫組織学的に同定できる手法を用いて、9種の化学物質の投与により認められた腎の好酸性小体が抗 α 2U-グロブリン抗体に陽性反応を示すことを明らかにした。本手法を用いた α 2U-グロブリン腎症の証明について、日本トキシコロジー学会で発表した。

4. 内分泌かく乱化学物質の毒性評価に関する研究

内分泌かく乱化学物質のうち、アルキルフェノール類及びビスフェノールAについて、主に一般毒性、エストロゲン様作用、生殖発生への影響を文献調査・評価し、日本臨床に投稿・掲載された。また、フタル酸エステル類については、生殖、発生毒性機構、各毒性指標についての無毒性量、精巣毒性の週齢差、種差およびDEHPの1日耐容摂取量に関して、情報の収集・整理・評価を行い、日本食品化学学会誌に投稿・掲載された。〔厚生科学研究分担研究〕

5. 水道水に係わる毒性情報評価に関する研究

平成12年度は、WHO飲料水ガイドラインの改訂作業に係わる日本担当分3物質(エピクロロヒドリン、ヘキサクロブタジエン、1,4-ジオキサン)について、毒性情報の収集、整理、評価を行い、ヒトの健康評価および基準値部分の原案を作成・提出した。また、ホルムアルデヒドについて、経口および吸入暴露による毒性と水道水における安全性の評価を行い、水環境学会誌に投稿・掲載された。〔厚生科学研究分担研究〕

6. ダイオキシンの毒性評価に関する研究

平成12年度中に公表されたダイオキシン類(ポリ塩化ダイオキシン、ポリ塩化ダイベンゾフラン、コプラナーPCB及びポリ臭化ダイオキシン)の文献情報を収集し、評価した。また、平成12年に公表された米国EPAの再評価ドラフトについての解析を行った。さらに、米国サンフランシスコで開催された「米国トキシコロジー学会第40回年会」(平成13年3月)に出席し、最新の情報の収集を行った。〔厚生科学研究主任研究〕

7. 室内空気中の化学物質に関する研究

ホルムアルデヒドとパラジクロロベンゼンの併用暴露装置の開発を行い、一般毒性及び免疫学系への相互影響についての解析を行った。その結果、ホルムアルデヒドの高濃度、長期間暴露ではI型アレルギーが誘導されやすいことが示唆されたが、パラジクロロベンゼンを併用暴露することで毒性の増悪は見られなかった。また、パラジクロロベンゼン単独暴露およびホルムアルデヒド併用暴露した場合でも、肝への作用が同様に見られた。〔厚生科学研究分担研究〕

8. 既存天然食品添加物の安全性評価に関する調査研究

平成7年度から始まった既存天然食品添加物の安全性評価の一環として、既存食品添加物名簿489品目中、安全性が確認されていない139品目について安全性試験成績を収集

し、基本的な安全性評価が行われているが、平成12年度も継続的に、これら安全性試験成績のうち単回及び反復投与毒性試験の試験結果を評価した(食品添加物安全性評価等試験検査費 食品添加物安全性評価費「既存天然食品添加物の安全性評価に関する調査研究」)。

医薬品医療機器審査センター

センター長 豊島 聡

平成9年7月に設立された、医薬品医療機器審査センター発足以来、国立衛研各部や厚生本省、医薬品機構など各方面のご支援をいただき、平成12年度の審査センター業務はおおむね順調に推移した。4月の人事異動により豊島聡センター長及び橋爪章審査第三部長がそれぞれ就任し、豊島聡センター長は審査第四部長を兼任することとなった。また、同年7月には平山佳伸審査第一部長が、平成13年1月には山本弘史審査第二部長が就任した。増員も1名が認められ、4月から5月にかけて基礎研修を行った。

わが国の医薬品や医療機器の審査体制については更に充実強化を図っていく必要がある。平成13年度には1名の増員が認められたところであり、新年度からは、更に強化された陣容で適切に業務を執行していきたい。

また、平成11年11月には中央薬事審議会の審査関係の調査会は廃止されたところであるが、平成12年度においては、①重要な問題点については、審査チームと薬事食品衛生審議会から指名された専門委員とで協議(専門協議)する。②申請企業との面接審査会を経て、承認の可否に関する基本的な方向性を検討する。③審査センターの承認の可否についての判断を審査報告書にまとめる。という一連の審査体制が整備された。これにより本格的な内部審査体制が確立するとともに、審査における科学的評価の部分は名実ともに当審査センターが責任を負うこととされたことから、一層気を引き締めて審査業務に当たっていきたい。

企画調整部、審査第一部、審査第二部、審査第三部、審査第四部

企画調整部長 浜田 淳
 審査第一部長 平山 佳伸
 (前審査第一部長 池谷 壮一)
 審査第二部長 山本 弘史
 (前審査第二部長 古澤 康秀)
 審査第三部長 橋爪 章
 審査第四部長(併) 豊島 聡

概 要

医薬品医療機器審査センターにおいては、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具について、その製造、輸入の承認

や再審査、再評価のため、品目ごとに有効性、安全性及び品質の審査を行っている。新規性のあるものなどについては中央薬事審議会の特別部会で審議が行われるが、特別部会への対応等の業務もその一環として行っている。

そのうち、企画調整部においては、承認や再審査、再評価申請書類の受付、審査を終了したものについて審査結果の厚生本省への送付、治験届や治験中の医薬品等に係る副作用症例報告の受理、審査支援情報の収集や審査官への提供等を行っている。品目ごとの審査の事務は審査第一部、審査第二部、審査第三部及び審査第四部において行い、このうち、審査第一部は、医療用新医薬品のうち、消化器官用薬、泌尿生殖器官用薬、腫瘍用薬、抗生物質製剤、化学療法剤、などを、審査第二部は医療用新医薬品のうち、循環器官用薬、中枢神経用薬、呼吸器官用薬、アレルギー用薬等を、審査第三部は、医療用新医薬品のうち生物学的製剤、血液製剤等、医療用後発医薬品、一般用医薬品、医薬部外品並びに化粧品を担当した。審査第四部は、医療用具の承認、再審査、再評価に必要な審査並びに体外診断用医薬品及び歯科用医薬品を担当した。

審査センターの設置に伴い、審査の仕方はかつての調査会中心の外部審査から内部審査へ重点を移すこととされている。このため、薬学、医学、獣医学、統計学等各分野の専門知識を有する審査官がチームとなって審査を行うこととし、平成9年4月以降申請された新医薬品について順次審査チームを組織し、審査結果は審査報告書に取りまとめることとした。また、それ以前の申請品目についても専門分野を異にする複数の審査官で各分野を分担する体制を取っている。

審査センターにおいては、治験計画の届出や治験中の医薬品等についての副作用報告の受付を行っている。治験は届出制であり、あくまでも治験の実施は治験依頼企業の判断と責任において行われるものであるが、審査センターとしても、主として安全性の観点から必要に応じ、企業に見解を照会したりコメントを行う形で注意喚起する等所要の対応を行っている。また、これらは審査に当たった参考情報として適宜活用をはかっているところである。

以上のほか、後発品の審査、海外を含めたGCP査察の実施、再審査・再評価関係の審査事務などもしっかり実施した。

業務実績

平成12年度における各業務の執行状況については次のとおりである。

製造または輸入の承認申請について審査センターの審査を終了し、審査結果を厚生本省に送付した品目数は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の合計で12,000余に上る。これらは、更に本省において、必要なものは薬事食品衛生審議会の各部会での審議を経て、最終的に承認の是非が判断され、必要な手続きが取られることとなるものである。医薬品の治験については、計画の変更届(件数としてはこれが大半)などを含め3,393件の届出があった。また、治験中

の副作用報告として15,253件の報告があったが、9割以上は海外のものであった。

承認申請品目のうち新有効成分であるものに係る臨床試験について、申請企業、医療機関合計で42カ所に対してGCP査察を実施した。

医薬品再審査については58品目、医薬品再評価については371品目の処理を行った。

大 阪 支 所

支所長 岡 田 敏 史

平成12年度は、大阪支所の発展的改組による「国立厚生科学基盤技術開発研究所(仮称)」(基盤研)の創設に向けた動きが、一気に具体化してきた年であった。基盤研の具体化を図るため、平成11年度に組織された厚生科学研究班(主任研究者:岸本忠三大阪大学学長)により、平成12年度も引き続き検討された結果、8月に「画期的な医薬品等の開発促進のための基盤技術開発研究等のあり方に関する研究」(中間報告)が示された。この中間報告に基づいての基盤研設立に向けての平成13年度予算概算要求では、基本設計及び実施設計のみならず工事費の一部(10億円)までが上乘せられて認められた。

この結果、平成16年4月発足の予定で基盤研設立が公式に認められ、新段階を迎えたことから、大阪支所改組に向けての準備作業の開始が求められることとなった。各々が法律又は行政通知等に基づいて行っている業務等について類別し、それぞれについて整理の方向を示すとともに、現場だけでは考えきれない問題については、関連する行政部局又は担当課と相談することで、それぞれの業務について整理の方向を探ることとした。

試験検査業務については、ヒトインスリン製剤に対する国家検査の廃止に関する医薬安全局長通知(医薬発第912号、平成12年9月11日)が出され、昭和61年4月より行われてきたこれらの製剤に対する国家検査に終止符が打たれ、今後はGMPによる製造及び品質管理により品質確保が図られることとされた。一方、食用タール色素に対する製品検査は引き続き実施された。

平成12年度の国家検査、製品検査、標準品製造等についての大阪支所全体としての業務実績は、次のとおりである: 医薬品の国家検査3件、食用タール色素の製品検査176件、一斉取締試験88件について実施した。このうち、色素の製品検査で1件不合格品があったが、他はすべて合格であった。また、標準品については、医薬品試験用標準品45品目につき、計8,463個を製造した。

平成11年度の厚生科学研究費補助金及びH S財団の創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業による研究費により

支所において実施された研究は3課題、厚生省特別研究2課題、厚生科学研究11課題、食品等試験検査費による研究4課題のほか、薬品試験部及び生物試験部は、医薬安全局監視指導課による「後発医薬品の再評価事業」への協力を行った。それらの成果については、以下の支所各部による業務報告のとおりである。

なお、平成12年12月1日付けで食品試験部天倉吉章技官が本所食品部へ配置換えとなった。平成13年4月1日付けで笠木直一郎庶務課長が本所業務課長に配置換えとなり、新たに酒井正行筑波薬用植物栽培農場庶務課長が庶務課長に就任した。また、遠藤庶務課長補佐が医薬局総務課主査に配置換えとなり、新たに本所総務部庶務課中島一登庶務係長が庶務課課長補佐に就任した。

薬 品 試 験 部

部長（支所長事務取扱） 岡 田 敏 史

概 要

前年度に引き続き、医薬品の品質規格及び試験法に関する研究、ヒアルロン酸など高分子性医薬品の高分子特性評価とそれらの応用に関する研究、糖尿病合併症の発症機序の解明とそれに基づく薬物療法の最適化設計に関する研究、ヒト型試験系の確立に関する研究などを行った。

また、HS財団の創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業に2課題で参加したほか、厚生科学研究費補助金による医薬安全総合研究事業の4課題に分担研究者として参加し、それぞれに着実な成果をあげることができた。

ヒトインスリン製剤の国家検査3件が行われたが、これは平成11年度受付の未検査分であり、ヒトインスリン製剤の国家検査は平成12年9月を以て正式に終了した。今後は、GMPによる製造工程管理により、製造者責任の下で品質確保が図られることになる。

新規標準品として、センノシドA、センノシドB及びプエラリンの3品目を新たに製造した。ただし、国立衛研標準品としての告示は、厚生科学課の判断により、正式に日局標準品として掲載される時点で行われる予定である。

斎藤博幸技官は、アポリポ蛋白質と脂質及び細胞表面レセプターとの相互作用に関する共同研究のため米国ペンシルバニア大学へ出張した（平成12年7月17日～平成13年7月16日予定）。谷本 剛室長は、ICH/Q7A専門家会議及びICH-5に出席し、原薬GMPガイドライン作成のための協議を行った（平成12年11月4日～13日、サンディエゴ）。四方田千佳子室長は、第220回アメリカ化学会（平成12年8月20日～24日、ワシントン）に出席し、ヒアルロン酸架橋ゲル中からの薬物の放出挙動に関する研究発表を行った。また、小出達夫技官は第14回国際伝統薬学会に出席して研究成果を

報告し、関連分野の研究者との意見交換及び情報収集を行った（平成13年1月22日～30日、リマ）。

業務成績

1. 国家検査

ヒトインスリン製剤の国家検査は3件あり、すべて合格であった。なお、昭和61年以来行われてきたヒトインスリン製剤の国家検定又は国家検査は、平成12年9月を以て終了した（医薬発第912号）。

2. 一斉取締試験

平成12年度の一斉取締試験は、前年度に引き続き後発医薬品の再評価事業の一環として行われることとなった。後発品の多い注射剤44件、輸液製剤等（ブドウ糖注射液）37件及び後発品の多い経口剤7件の計88件が対象品目となった。このうち後発品の多い注射剤44件については不溶性異物試験を、輸液製剤等37件については不溶性異物試験及び純度試験を、後発品の多い経口剤（臭化ブチルスコポラミン錠）7件については、製剤機能試験（崩壊試験又は溶出試験）、純度試験及び定量試験を実施した結果、すべて合格であった。

3. 標準品製造

医薬品試験用標準品39品目、計4,716個の製造を行った。なお、平成12年度新規製造標準品としてセンノシドA、センノシドB及びプエラリンの3品目の製造を行った。ただし、標準品としての告示については、厚生科学課の判断により、日局収載に合わせて行うことされている。

4. 指定検査機関を対象とする技能試験

前年度に引き続き、厚生大臣が指定する指定検査機関の医薬品試験検査技術の向上と検査結果の信頼性確保を図るための技能試験を実施した。各都道府県薬剤師会附属の試験検査センター53機関を対象としたが、別に希望する地方衛生研究所18機関を対象として、同一内容での技能試験を実施した。

また、後発医薬品の再評価事業の一環として、地方衛生研究所の溶出試験技術の向上を図るために、溶出試験に限定しての技能試験を実施した。地方衛生研究所27機関を対象としたほか、希望する薬剤師会試験検査センター26機関も対象として試験を実施した。

4. 国際協力

WHOからの委託事業として、「不正医薬品対策マニュアル」の改訂作業に協力した。

5. その他

中央薬事審議会の各種調査会における審議及び日本薬局方、日本薬局方外医薬品成分規格の改正作業（医薬安全局審査管理課）、指定検査機関に対する精度管理（監視指導課）等に協力した。

また、中央薬事審議会臨時委員として医薬品の承認審査に係わる専門協議及び申請資料に対する専門家の立場からのコメントの作成・提出を行った。なお、平成13年1月8日

より、中央薬事審議会と食品衛生調査会が一本化され、薬事・食品衛生審議会と名称及び組織が変更された。

研究業績

1. 医薬品の分析化学的研究

(1) 医薬品の規格及び試験法作成に関する研究

(1)-1 日局一般試験法の改正及び新規設定に関する研究
日局一般試験法「電気滴定法」について「滴定終点検出法」と改め、指示薬法をも包含する試験法として再構成を行った。これに関連して、容量分析用標準液の標定操作の項の見直しを行い、一部の標準液につき、指示薬法だけでなく、電位差滴定法によっても標定操作が行えるよう改めた。また、「抗生物質の微生物学的力価試験法」の作成に協力した。一方、「導電率測定法」を新規に設定すべく試験法案の作成・提出を行った（厚生科学研究費補助金）。

また、昨年に引き続き、生物薬品の品質評価のための「SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法」及び「アミノ酸分析法」の国際調和案の作成に協力した。

(1)-2 医薬品の品質評価技術を高度化するために、生物薬品に適用されているバイオアッセイ法の生化学的方法や理化学的方法への代替について検討し、カリジノゲナーゼ製剤の純度試験や特殊性能試験に用いられている *in vitro* バイオアッセイ法に代わる酵素免疫測定法を確立し、日局に反映させた。

(1)-3 日抗基の日局への移行に際して解決すべき問題点や課題を明らかにしてその対応策を提示し、日局改正に反映させた（厚生科学研究費補助金）。

(1)-4 地域における医薬品試験等のネットワーク構築の一環として、標準物質に関する情報ネットワークを構築した（厚生科学研究費補助金）。

(1)-5 製剤原料の品質確保の一環として、ICH/Q7A・原薬 GMP ガイドラインの策定に参画するとともに、不純物プロファイルによる製造管理・品質管理の在り方について検討した（厚生科学研究費補助金）。

(2) 標準品の品質規格の設定に関する研究：

(2)-1 センシッド A 標準品、センシッド B 標準品及びブエラリン標準品の各候補品について、生薬部及びその他の外部機関を含む複数機関での共同実験による品質評価を行い、それぞれ生薬の品質試験用標準品として確立した。

(2)-2 平成 13 年度新規製造予定のギンセノシド Rb1 標準品及びギンセノシド Rg1 標準品の予備調査及び試験を行った。

2. 高分子性医薬品及び製剤材料の高分子特性評価とその有効利用に関する研究

(1) 酸性多糖と医薬品との複合体生成

ヒアルロン酸とドキシサイクリン及び二価金属イオンからなる水溶性ゲルについて、マウスを用いた *in vivo* 実験により、難治性創傷治療剤としての有用性評価を行った。この結果、ゲルからの滲出水分量を制御することにより外用

性の創傷治療剤として応用可能であることが示唆された。また、ヒアルロン酸架橋ゲルと医薬品との相互作用では、界面活性の大きな医薬品ではゲル中でラメラ様の構造を形成し、薬物の放出が強く抑制されることを見いだした（HS 財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

(2) 静的光散乱法によるヒアルロン酸溶液物性の測定

静的光散乱測定により、ヒアルロン酸の溶解状態に及ぼす共存イオンの影響について検討し、NaCl 溶液では 0.1 ~ 3M の範囲内で、回転自乗半径に大きな変化は認められなかったが、同程度のイオン強度における MgCl₂ あるいは AlCl₃ 溶液では、カチオンの価数が大きいほど回転自乗半径が小さくなる傾向が見られた。また、高塩濃度領域における屈折率の濃度依存性 (dn/dc) の低下は、ヒアルロン酸の溶解状態の変化を反映しているものと推測された（HS 財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

(3) リポソームの薬物キャリアーとしての応用に関する研究

カチオニックリポソームとプラスミドとの複合体形成機構につき、超高感度マイクロカロリメータ測定によって検討し、複合体形成の際の熱反応を解析した。

3. 創薬基盤技術の開発に関する生物化学的研究

(1) ヒト型試験系の確立に関する研究

ヒト型アルドース還元酵素遺伝子発現マウス作製用ターゲットベクターを構築するためのヒトアルドース還元酵素遺伝子を含むミニジーンを設計した。

(2) 糖尿病合併症の発症機序の解明とそれに基づく薬物療法の最適化設計に関する研究

ラットの糖尿病合併症好発組織及びその他の組織におけるアルドース還元酵素及びソルビトール脱水素酵素の mRNA の発現量を RT-PCR 法で明らかにし、糖尿病合併症発症へのポリオール経路の関与の程度を推定することができた。

(3) 熱帯病に対する新たな治療薬の開発に関する研究

リーシュマニア治療薬の開発を目的として、伝統的に南米で用いられている薬用植物、*Elephantopus mollis* より単離した抗リーシュマニア活性をもつセスキテルペン類の作用機序を検討した結果、これら化合物の化学構造中の α -メチレン- γ -ラク톤の反応性二重結合が、抗リーシュマニア活性の発現に関与することが示唆された（HS 財団創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

(4) モデルペプチドを用いたアポリポタンパク質脂質膜結合機構に関する研究

高分解能 ¹H-NMR、¹³C-NMR の測定および蛍光励起エネルギー移動の測定から、アポ A-I 及びそのモデルペプチドの脂質膜結合部位を原子レベルで同定し、それらの結合機構について考察した（文部省科学研究費）。

食 品 試 験 部

部 長 外 海 泰 秀

概 要

昨年に引き続きタール色素及びレーキの製品検査、輸入食品検査を行うと共に、食品添加物等の安全性に関する研究、残留農薬の分析等に関する研究、輸入食品検査に関する研究、新開発食品等の安全性の確保に関する研究、内分泌かく乱物質の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究等を行った。人事面では平成12年12月に天倉吉章研究員が本所食品部へ配置換えとなった。

業務成績

1. 製品検査

タール色素及びタール色素レーキ176検体（平成12年4月1日～平成13年3月31日）について検査を行った。食用黄色1号アルミニウムレーキの1件が他の色素の項で不合格となった。

研究業績

1. 食品添加物等の安全性に関する研究

(1) 食品添加物の製品検査等の規格に関する試験法の作製
食添Ⅶの見直しとして、食用赤色40号アルミニウムレーキ(R-40A1)の純度試験のうち、副成色素などの有機性不純物についてのHPLC定量用試験液の新たな調製法を作成した。純度試験の試験液に高濃度のアルミニウム(A1)が残存し、HPLCの再現性等の精度に悪影響を及ぼすことが判明したので、レーキをアンモニアアルカリ性で煮沸してA1を沈殿除去する方法を提案した。本法は食用黄色5号アルミニウムレーキ(Y-5A1)の純度試験としても適用できることを明らかにした。また、非スルホン化芳香族第一級アミンの試験法の改訂ミスに対する訂正案を提案した。一方、R-40A1の確認試験の極大吸収波長については、極大吸収波長測定用試験液中のA1の共存により影響を受けることを明らかにした。従って、本項にも上記で提案したA1の沈殿除去法を準用した試験液調製法を提案した。

(2) 食品中の添加物の分析法に関する研究

食品中の亜硝酸根(NO_2^-)の分析法について、試料により、アルカリとホモジナイズした際に、そのろ液が白濁し、測定不能となる場合があった。その場合の試料は温水のみでホモジナイズし、その後除タンパク及び加温抽出して試料液調製を行うことにより、澄明な試料液が得られた。また、タンパク含量の高い食肉製品は試料量を半量にすることにより解決することができ、回収率も良好であった。その方法を「食品衛生検査指針-食品中食品添加物分析法」に注釈案として提示した。

(3) 化学的合成品以外の食品添加物の規格基準に関する研究

既存添加物名簿記載の酸化防止剤ユーカリ葉抽出物について、HPLCにより含有成分を分取し、NMR、MS等のスペクトル分析により、各成分の構造を同定した。また、抗酸化活性は、リノール酸過酸化抑制能、スーパーオキシドアニオン生成抑制能及びフリーラジカル消去能等による抗酸化活性を検討した。その結果、「ユーカリ葉抽出物」製品中の主含有成分としては、没食子酸(1)、エラグ酸(2)及びそれら関連ポリフェノール類、マクロカルパール類などのフロログルシノール誘導体(3)～(8)、シネオール(9)などのモノテルペン類、グロブロール(12)などのセスキテルペン類であり、その活性本体は1,2であることを明らかにした。従って、既存添加物名簿記載品目リストにおける酸化防止剤としての「ユーカリ葉抽出物」は主成分として没食子酸(1)、エラグ酸(2)及びそれら関連ポリフェノールを羅列する必要があると考えられる。一方、今回のマクロカルパール類の抗う蝕効果、シネオールをはじめとするユーカリ油を主成分とした香料の用途などによる使用も考えられ、「ユーカリ葉抽出物」の名称と使用目的及び成分の区別が必要である。

2. 残留農薬の分析等に関する研究

(1) 残留農薬基準告示分析法に関する研究

ハロスルフロンメチルの残留農薬分析法を作成した。本法は、同系統の農薬のアジムスルフロン及びフラザスルフロン残留農薬分析法を改良し、3農薬の同時分析法を確立した。本法を各種対象農産物に適用し、添加回収率・検出下限とも良好な結果を得た。

(2) 残留農薬告示分析法見直しに関する研究

A: ベンタゾン、フルスルファミドの個別分析法について検討した。ベンタゾン試験法は、試料をメタノールで抽出し、酢酸エチルで液-液分配を行った後、玄米の場合は分配脱脂を行う。シリカゲルカラム、次いでSupelco® Envicarbミニカラムにより精製を行い、蛍光検出器付HPLCで定量を行った。フルスルファミド試験法は、試料をメタノールで抽出し、酢酸エチルで液-液分配を行った後、シリカゲルカラム、次いでBond-Elut® SAX+PSAミニカラムにより精製を行い、DAD付HPLCで定量を行った。アブラナ科作物中のベンタゾン分析時には夾雑ピークが出現することがあり、LC/MSによる確認が必要であった。

B: 現行のN-メチルカルバメート系農薬告示試験法の見直しを行った。ジクロロメタンを酢酸エチルで代替した場合、アルディカルブスルホキシド等の水溶性の高いカルバメートが回収されにくい原因は、分解等によるものではなく抽出効率によるものであることを確かめた。水層に対する有機層の量を増加させることで回収率を向上できることが判明した。柑橘類の酢酸エチル抽出物のミニカラムによる精製を検討したが、妨害成分の除去は不十分であった。柑橘類以外の作物については、酢酸エチルによる抽出も可能であると考えられた。

(3) 残留農薬の超迅速分析法開発に関する研究

米及び水分含量の高い野菜や果実類を試料として、超臨界流体抽出 (SFE) 法で抽出し、Bond ElutC₁₈, Sep-Pak Florisil, Bond Elut PSAで精製後、液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) で測定する簡便で迅速な18農薬一斉分析法について検討した。LC/MSは、特に紫外吸収 (UV) 検出器で多くの妨害ピークが現れる農作物には有効であったが、対象農薬と同じm/zを持つ物質由来の妨害ピークにより測定できない農薬もいくつか存在した。さらに、測定値の変動が、UV検出器による測定の場合よりも大きく、測定の際に工夫を要した。

3. 輸入食品検査に関する研究

小麦中のマラチオンを厚生省告示分析法で測定すると、マラチオンは小麦中の酵素によって分解し、実際より低い測定値しか得られないことから、この分解物の検索を行った。実験では、¹⁴Cでラベルしたマラチオンを用いてHPLCで分取し、分解物に相当するRTをもつ物質をマラチオンの代謝物標品と比較して、分解物を決定した。さらに、液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) を用いてマラチオン及びその代謝物の増減を観察し、代謝経路の推定を行った。この結果、RI標識マラチオンを用いた実験で、2フラクションだけマラチオンの分解とともに放射能の増加するフラクションがあったが、このうち後方のフラクションについては、デスメチルマラチオンとマラチオンβ-モノカルボン酸であることが判明した。

4. 新開発食品等の安全性の確保に関する研究

Wistar系雄性ラットを通常食或いはコレステロール負荷食で飼育し、さらにブドウ種子ポリフェノールを0.01-1.0 g/kg強制経口投与し、脂質代謝、肝臓中ミネラル含量及びミネラル排泄に及ぼす影響を調べた。ブドウ種子ポリフェノールは血清脂質に対する抗酸化性を示し、血清トリグリセライド低下作用を示した。大量投与時には体重増加抑制を示した。3週間という短期投与ではコレステロール代謝に対する顕著な影響は認められなかった。また、肝臓中Ca, Zn貯蔵量は減少し、Fe排泄は増加傾向にあった。

5. 内分泌かく乱物質の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究

日本国内で販売されている各種食品中のフタル酸エステル類濃度をGC/MSによって測定した。市販弁当10検体について、ポリ塩化ビニル (PVC) 製手袋使用規制後にフタル酸エステル類濃度を調査した結果、DEHP濃度の平均値は平成11年度調査時点の約22分の1に減少していた。また、弁当以外の市販食品177検体を調査した。濃度として最も高く検出されたのは惣菜中のアジピン酸ジイソノニル (DINA) であり、最高20.2 µg/g含まれていた。またDEHP濃度が最も高かった検体は2000年5月に製造されたベビーフード1検体であり、4.25 µg/g含まれていた。この製品を乳児が摂取した場合の摂取量は我が国のTDIに抵触すると考えられた。しかし当該製品の他のロットについて繰り返し分析した結果、

2000年9～12月に製造された製品では痕跡量～0.099 µg/gのDEHP濃度であった。高濃度の製品は、DEHPを含有するPVC製手袋が製造に使用されていた時期に汚染されたものと推定された。これらの他の検体では摂取量が0.02mg/kgbwを超える例は見られなかった。

生 物 試 験 部

部長 (支所長事務取扱) 岡田 敏 史

概 要

前年度に引き続き、医薬品の規格及び分析法に関する研究、天然由来医用材料の生物学的安全性評価に関する研究、培養細胞を用いたインビトロ発熱性物質試験法の開発に関する研究、既存化学物質の生殖発生毒性に関する研究、内分泌かく乱化学物質等、生活環境中化学物質による人の健康影響についての試験法に関する調査研究、ダイオキシン類の健康影響に関する総合評価研究、細胞周期の制御機構に関する研究などを行った。また、ヒューマンサイエンス振興財団からの受託研究2課題「培養細胞を用いたインビトロ発熱性物質試験法の開発に関する研究」及び「アトピー性皮膚炎自然発症 (NC) マウスを用いた皮膚搔痒症の発症機序の解明と新規治療薬の創製」、さらに厚生省特別研究「遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究」に参加し、それぞれ着実に成果を上げることができた。

江馬 眞室長は第38回ヨーロッパ毒性学会に参加し、研究発表を行った (平成12年9月17日～20日、英国)。別に、同室長は米国NTPによって開催された内分泌かく乱化学物質低用量ピアレビューにおいてビスフェノールAのラット2世代繁殖試験の結果について発表し (平成12年10月10日～12日、米国)、第1回国立衛研/韓国FDA合同シンポジウムにおいては、内分泌かく乱化学物質低用量リスク評価及び日本のダイオキシンTDI設定の基となった毒性データについて発表した (平成12年10月20日～21日、韓国)。また、英国厚生省、運輸省、環境省生態学研究所及びレスター大学を訪問し、内分泌かく乱化学物質に対する英国及びEUでの取り組みの現状について情報収集を行った (平成13年2月18日～23日、英国)。さらに、第40回米国毒性学会でモノブチルフタレート抗アンドロゲン作用について発表した (平成13年3月25日～29日、米国)。

業務成績

1. 国家検査

ヒトインスリン製剤の国家検査 (無菌試験) は3件あり、すべて合格であった。なお、ヒトインスリン製剤の国家検査は、平成12年9月を以て終了した。

2. 一斉取締試験

前年度に引き続き、後発医薬品の再評価事業の一環とし

て、後発品の多い注射剤 44 件について無菌試験を実施した。このうち、19 件については、発熱性物質試験も合わせて実施した結果、全品合格であった。また、輸液製剤等の一斉取締り試験としてブドウ糖注射液製剤 37 件について無菌試験を実施した。このうち、21 件についてはエンドトキシン試験を、16 件については発熱性物質試験も合わせて実施した結果、全品合格であった。

2. 標準品製造

エンドトキシン 10000 標準品ほか 5 品目、計 3,747 個の製造を行った。なお、エンドトキシン 100 標準品についてはロット更新を行った。

3. 国際協力

平成 12 年度より開始された国際協力事業団の中国医薬品安全性評価管理センタープロジェクトへの協力を行った。

4. その他

中央薬事審議会の新薬の承認審査における専門協議及び日本薬局方の改正作業（医薬安全局審査管理課）への協力を行った。なお、平成 13 年 1 月より中央薬事審議会は、薬事・食品衛生審議会へと名称及び組織変更された。

また、残留農薬安全性評価委員会の活動に協力した（生活衛生局食品化学課）。

研究業績

1. 発熱性物質に関する研究

(1) 医薬品の規格及び分析法に関する研究

日局の第十四改正に伴う一般試験法「エンドトキシン試験法」の改正作業に協力した。当該改正案は、JP フォーラム上での公開（内示）を経て第十四局に収載される運びとなった。

(2) 天然医用材料の安全性評価に関する研究

天然医用材料の安全性を評価する研究の一環として、アルギン酸塩類、キチン・キトサン類、あるいはコラーゲンなどを原料とする 9 種類の創傷被覆材について、発熱性物質汚染のサーベイを行った結果、アルギン酸塩類製品（3 種類）に発熱性物質汚染を認めた。更に、それらの汚染発熱性物質はエンドトキシンであることを明らかにした（厚生科学研究費補助金）。

2. 医薬品等の有効性、安全性に関する研究

(1) 培養細胞を用いたインビトロ発熱性物質試験法の開発に関する研究

新規に開発したインビトロ発熱性物質試験法は、諸種の発熱性物質のヒトに対する発熱性を的確に評価できるのみならず、複数の発熱性物質の複合汚染により生じる発熱相乗効果をも検出、評価できる可能性が示唆された。

(2) 既存化学物質の生殖発生毒性に関する研究

Butyltin trichloride (BTCl) をラットの妊娠初期に投与したとき、母体毒性を発現する用量でも胚致死作用を示さないことを明らかにした（既存化学物質等の試験調査費）。

(3) 内分泌かく乱化学物質等、生活環境中化学物質による人

の健康影響についての試験法に関する調査研究

可塑剤 dibutyl phthalate (DBP) の主要な代謝物である monobutyl phthalate (MBuP) は胚致死作用を示し、また、偽妊娠ラットにおける子宮の脱落膜形成を阻害したことから、MBuP による胚致死作用は脱落膜反応の抑制、すなわち子宮機能の低下に起因することが示唆された（厚生科学研究費補助金）。

(4) ダイオキシン類の健康影響に関する総合評価研究

ポリクロロジベンゾダイオキシン、コプラナ PCB 及びペンタクロロジベンゾフランの 3 種の化学物質について、これらの経口投与により動物において発生毒性の発現することを文献調査により明らかにした（厚生科学研究費補助金）。

(5) 環境中の複合化学物質による次世代影響リスクの系統的評価と対応支援

可塑剤 dibutyl phthalate (DBP) の主要な代謝物である monobutyl phthalate (MBuP) をラットの妊娠後期に投与するとき、雄胎児に抗アンドロゲン作用を発現させることを明らかにし、DBP による抗アンドロゲン作用の発現は MBuP を介して作用することが示唆された（環境省地球環境研究総合推進費）。

(6) 遺伝子発現を指標とする化学物質の安全性評価法に関する研究

マウスケラチノサイトの無血清培養系を確立し、この系において誘導性一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現が、RT-PCR 法および免疫細胞化学的に検出できることを明らかにした（厚生省特別研究費）。

3. 創薬研究及び創薬研究資源の開発に関する研究

(1) 中枢神経系幹細胞の増殖と分化に関する研究

無血清培養条件下、EGF の添加により中枢神経幹細胞の増殖が誘導され、増殖後の細胞が増殖前と類似のマーカー蛋白発現パターンを示すことを明らかにした。

(2) 細胞周期の制御機構に関する研究

メラノーマ細胞に対するインターロイキン 1 の増殖抑制作用には、癌抑制遺伝子産物として、pRb よりもむしろ同じファミリーに属する p107 および p130 が関与している可能性が示唆された。

(3) アトピー性皮膚炎自然発症 (NC) マウスを用いた皮膚搔痒症の発症機序の解明と新規治療薬の創製

NC/Jic マウス初代培養ケラチノサイトから EGF 非依存性に増殖するクローン NCK-SG を分離した。インターフェロニン γ が EGF 非存在下において濃度依存的に NCK-SG ケラチノサイトの増殖を抑制し、iNOS 蛋白の発現を誘導することが示された（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業）。

北海道薬用植物栽培試験場

場 長 柴 田 敏 郎

概 要

人事面では、佐藤里子事務補助員が平成13年3月31日付で退職し、後任として松原直美事務補助員が採用された。

施設整備としては、平成12年度公共事業予備費により、庁舎増築、資料保存庫、乾燥庫、高圧受変電設備及び外来者用便所の新設、外溝工事、6・7号宿舍の解体工事、自家発電機及び真空ポンプの交換、並びに温室側窓自動開閉装置の設置を実施した。また、同予算により名寄市公共下水道への接続工事を実施した。

研究業務としては、厚生労働省医薬局監視指導麻薬対策課の委託研究による「けしの直接抽出法に関する研究」、厚生労働省医政局 研究開発振興課研究開発振興課の委託研究による「薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験」、厚生科学研究費、ヒトゲノム・再生医療等研究事業による「薬用生物資源の種子保存法確立における研究基盤整備に関する総合的研究」、並びに平成12年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「薬用植物の種に特異的な機能の分子生物学的解析」を実施し、各報告書及び薬用植物栽培指針案を提出した。

一般市民への啓蒙活動として、第二回薬用植物に関するワークショップ「北方先住民族の有用植物とその利用法について」を、平成12年9月30日～10月1日の2日間にわたり名寄市北国博物館と共同開催し、5名の講師による講演会ならびに名寄市智東地区吉野川流域における野外薬用植物観察会を行い、合計約100名の参加のもと盛況の内に終了した。記録集を作成し、希望者に配布した。

海外出張では、熊谷健夫栽培管理室長が、科学技術振興調整費により、南米産薬用植物の活性成分の探索並びに国内導入のための意見交換及び情報収集のため、平成13年1月22日から30日までペルーに出張した。

業務成績

1. 種子交換

採取 248 種 (筑波試験場へ送付)

受け入れ 77 件 201 種

分譲 45 件 67 種

2. 指導業務

470名の来場者に薬用植物の情報提供と指導、並びに113件の栽培指導を行った。

研究業績

1. 薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験

1) カンゾウの栽培研究

生育・グリチルリチン含量に及ぼす栽培土壌(3水準)及び栽培温度(2水準)の影響を、3年間栽培して比較検討

した。その結果、根の生育及びグリチルリチン含量には栽培土壌や栽培温度の影響が強く現れ、秋期により高温下で栽培した場合に地下部の生育が促進し、グリチルリチン含量も増加することが判明した。また、土壌粒子が小さくなるにつれ根の生育は増加するが、グリチルリチン含量は逆に低下することが判明した。

2) ウイキョウの栽培研究

特にカリウム施用量が生育および種子中のアネトール含量に及ぼす影響、ならびに2年目における最適栽植密度について検討した。その結果、生育2年目においては、10a当たり1000～1250株の栽植密度、カリウム施用量は1株当たり15g程度で効率良い栽培が期待できると考えられた。本実験及び昨年度の実験結果より、10a当たり施肥量は、N、10-12kg、P₂O₅、6-9kg、K₂O、18-28kg、CaO、6-10kgと推定した。なお、種子中のアネトール含量は、カリウム施用量、栽植密度に対していずれも統計的有意差が認められず、また、完熟種子と未熟種子の間にも差は認められなかった。

3) カワラヨモギの栽培研究

国内で栽培生産する際の最適地域を明らかにするべく、5栽培試験場で比較栽培し、生育および利胆成分ジメチルエスクレチン及びカピラリシン含量に及ぼす影響を検討した。その結果、開花日について、種子島で最も早く、緯度が高くなるにつれて順次遅くなり、種子島と名寄では約40日の差が認められた。頭花中の利胆成分は北にゆくほど低下する傾向が認められた。生薬(頭花)採取量を3場で比較した結果、和歌山で最も高く、最も低い北海道の約3倍の収量となった。以上のように、本種は栽培地の緯度や気候に極めて大きく影響を受けることが明らかとなった。

2. シャクヤクの早熟多収・高成分含量系統の選抜

1996年秋に1次選抜した53系統について、1999年秋に収量及び成分含量を調査して2次選抜を行なった。各成分の1996年と1999年の相関係数はペオニフロリン0.870、アルピフロリン0.947、オキシペオニフロリン0.895、ガロタンニン0.905と高い相関性が認められ、これらの成分産生能の遺伝性が確認された。収量については、系統間差が認められ、4系統が多収系統として有望であった。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 関 田 節 子
前場長 畠 山 好 雄

概 要

近年、天然資源保有国は自国の資源や環境の保存と保護に力を注ぎはじめている。生薬の90%以上を輸入に依存している我が国はその影響を免れ難く、生薬の基原植物の確保、増殖栽培、育種、品質確保、有効利用の研究は更に重要なも

のとなると考えられる。各薬用植物栽培試験場は、独自の環境を活用する一方、共同研究を通じて認識を新たにこのような状況に対処している。

人事面に関しては、平成13年3月31日付けで畠山好雄前場長が定年退官され、後任に関田節子生薬部第二室長が同年4月1日付けで着任した。また、同年3月31日付けで細川敬三栽培研究室長が退職した。HS振興財団の流動研究員として平成12年4月1日～13年3月31日まで東野薫氏が育種生理研究室において「植物バイオテクノロジーによる次世代薬用資源の開発に関する研究」に従事した。高橋真理衣氏が平成13年4月1日よりHS振興財団ヒトゲノム・再生治療研究推進事業の支援研究員として採用された。研究生として別井史枝氏（筑波大学）、淵野裕之氏（東京理科大学）、中根孝久氏（昭和薬科大学）を、実習生として池田春菜氏（東洋大学）を受け入れた。

海外出張として、下村講一郎育種生理研究室長及び吉松嘉代主任研究員が、シンガポールで開催された「植物組織培養と農業生物工学についてのアジア太平洋会議」に出席し、研究発表および討議を行った（平成12年11月19日～24日）。

本年度の施設関係では、たい肥置き場を整備し、環境制御実験棟のコンピューターの更新を行った。

研究業務としては、HS振興財団の受託研究・官民共同プロジェクト研究の一環として、「薬用植物の種に特異的な機能の分子生物学的解析」及び「植物バイオテクノロジーによる次世代薬用資源の開発に関する研究」を行い、厚生科学研究費補助金により「薬用生物資源の種子保存法確立における研究基盤整備に関する総合的研究」、厚生省医薬安全局麻薬課（現厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課）の委託研究「けしの直接抽出法に関する研究」、「けしの栽培地等調査」及び「アヘンモルヒネ含有率試験」を実施し、同健康政策局研究開発振興課の委託研究「薬用植物栽培・品質評価法に関する試験」を実施した。

平成13年3月14日、筑波試験場会議室において、首藤所長・三瀬副所長・長田総務部長・佐竹生薬部長・関田生薬部第二室長出席のもと、平成12年度薬用植物栽培試験場業務打ち合わせ会議を開催し、平成12年度研究業務・平成13年度研究実行計画を報告し、討論した。

また、平成12年7月13日、第10回薬用植物栽培技術フォーラムをつくば市の文部科学省研究交流センターにて開催し、中山智紀厚生省医薬安全局監視指導課指導第一係長・大浜宏文NNFAジャパン化学・法務担当ディレクター・寺西雅弘富山県薬用植物指導センター副主幹研究員・鈴木幸子東京都薬用植物園栽培担当係長・吉澤政夫東京都薬用植物園主任・大住優子奈良県薬事指導所主任研究員・金森久幸広島県保健環境センター主任研究員の招待講演及び2試験場の研究報告を行った。

業務実績

種子保管数（貯蔵庫）

交換用種子保管数	1,065点	
12年度入手種子数	592点	
分譲種子数	4,849点	
種子目録配布数	75ヶ国	441機関
遺伝子資源保存		
低温保存試験用種子	152種	1,634点
低温保存交換導入種子	約5,600点	（昭和63年～平成12年，継続）
超低温保存培養体	40点	

研究業績

1. 薬用植物の栽培・品質評価に関する研究

(1) マオウの国内栽培に関する研究

前年度に共同研究を開始した *Ephedra distachya* の苗の2年目について成分の経時測定を行った。2000年8月から12月まで1月毎に地際から地上部を刈り取り、乾物測定および成分分析の試料に供した。また、ファイトロン内で生育時の温度条件の違いによる成分含有量への影響を測定した。総アルカロイド量は、1.6%（8月）、1.7%（9月）、1.6%（10月）、1.9%（11月）、1.8%（12月）とこの時期に関しては局方におけるマオウの条件を満たす収量が得られた。ファイトロンでは同じ株から株分けした3検体の結果は、15℃（1.60%、1.50%、1.20%）、20℃（1.30%、0.90%、1.30%）、25℃（1.40%、1.70%、1.10%）、30℃（1.70%、1.20%、1.20%）であり、株により最も高い収量を示す温度が異なることから成育温度の差は総アルカロイド量に大きな影響を与えないことが判明した。

(2) けしの直接抽出法に関する研究

アヘンアルカロイドを全草から直接抽出するため、筑波試験場で保存する48系統のケシ *Papaver somniferum* の特性調査をした。2000年3月21日に播種し、開花後14日目に収穫した。収穫後の測定の結果、果殻中のアヘンアルカロイド含有率が高いのは4系統、果殻1個当たりのアヘンアルカロイド収量が多いのは3系統であった。

成分組成に特徴のある系統として、高morphine系統（75%以上）は6系統、高codeine系統（20%以上）、高papaverine系統（20%以上）及び高noscopine系統（30%以上）はそれぞれ1系統ずつであった。

(3) 牛膝の栽培方法に関する研究

筑波試験場の保存ヒナタイノコズチ *Achyranthes fauriei* を2000年5月23日に播種した。試験区は80cmに深耕した圃場で畦幅は80cm、株間を5、10cmの2水準、摘心処理の回数を0、1、2回とした。12月に収穫後収量調査とエクジステロン、サポニン、希エタノールエキス及び糖含量を測定した。全ての試験区で局方の規定値を充足する生薬が得られ、1株当たりの主根乾重は、株間10cmの栽植密度、摘心処理した区が他の4試験区に比べ大きかった。摘心処理は、何れの栽植密度でも、1株当たりの主根乾重を増加させる効果があることを明らかにした。

2. 薬用植物の組織培養に関する研究

(1) ムラサキ培養シュートにおけるシコニン及びコーヒー酸誘導体生産に対するシグナル伝達物質の影響

暗所で培養したムラサキシュートを、MS液体培地で1週間培養した後、各々、ジャスモン酸(JA)、ジャスモン酸メチル(MJ)、サリチル酸(SA)、 H_2O_2 を添加した。添加後、7日目の生育量、シコニンおよびコーヒー酸誘導体含量について、コントロールと比較した。MJ, JA添加によりシコニン及びコーヒー酸誘導体[RA(ロズマリン酸), LAB(リソスペルミン酸B)]生産は、ともに増加したことより、ムラサキ培養シュートにおいてMJ, JAはシコニン及びコーヒー酸誘導体の生合成に関与していることが考えられた。また、SA添加によりコーヒー酸誘導体は変化せず、シコニン誘導体のみ減少したことから、SAはシコニン誘導体生産を抑制することが考えられ、シコニン生合成経路のスイッチを決めるシグナル物質である可能性あるいはSAはシコニン生合成経路には関与せず、他の化合物を誘導するという可能性も推測された。また、 H_2O_2 添加により、シコニン生産は減少し、コーヒー酸誘導体(RA)生産は増加した。 H_2O_2 は、SAの二次メッセンジャーとして機能していると考えられており、SAによってシコニン誘導体を抑制した後、増加した過酸化水素によりコーヒー酸誘導体が誘導されるということが考えられた。

(2) 種々の培養条件下におけるムラサキ培養シュートのシコニン誘導体生産の特徴

シュートをMS固形培地(シャーレ)、液体培地(フラスコ)に植付けて、暗所にて培養した。その結果、固形(シャーレ)および液体培地(アルミホイルキャップ)で培養したムラサキシュートは、茎においてシコニン誘導体を生産した。一方、培養容器中の通気を良くしたシャーレおよびシリコセン使用フラスコで培養したシュートでは、培地に接触している部分においてシコニン誘導体生産が少量観察されたが、培地面上部に伸長した茎においては、シコニン誘導体生産は認められず、シャーレおよびアルミホイルキャップ使用で培養したシュートよりもシコニン誘導体含量が低かった。

以上の結果より、暗所で培養しているムラサキ培養シュートにおいてシコニン生産は、培養容器中の酸素濃度又は培養物が生成した二酸化炭素、エチレン等の何らかの要因が色素生産に関連している可能性が示唆された。

(3) ムラサキ培養シュートにおけるシコニン誘導体形成に対するエチレンの効果

ムラサキシュートをMS固形培地(通気の良好なシャーレ)で培養した時の2,4週間目の培養容器中のエチレン量及びシコニン含量を調査した。その結果、2,4週目の通気を良くした培養容器中のエチレン量は、検出限界以下であったのに対して、密封培養容器中のエチレン量は、2週目で、約0.19, 4週目で約0.33nl/petri dishと増加した。また、シコニン含量は、2週目約0.03%(乾燥重量)、4週目約0.2%と増加し、培養容器中のエチレン量とシコニン含量との間に相関が

確認された。

エチレン阻害剤の $AgNO_3$ あるいはAVG(amino-ethoxyvinylglycine)を添加したMS固形培地(9cmφシャーレ)において培養した後、シュートにおけるシコニン誘導体含量を調べた。その結果、各々の阻害剤、すべての濃度において、シコニン誘導体の含量はコントロールと比較して低い値を示し、シコニン誘導体生産に対するエチレンの関与が示唆された。

3. けしがら抽出物の製法に関する研究

日本におけるけしがら抽出物(Concentrate of poppy straw)(CPS)生産のため、一貫種を用い、部位別のアルカロイド含量と、種々の栽培条件がアルカロイド含量に与える影響について調べた。1997年秋播き(播種日:10月24日)および1998年春播き栽培(播種日:3月23日)したケン収穫後、果殻(果実から種子を取り除いたもの)、種子、主茎および分枝の果殻に分けて風乾し、粉碎し、アルカロイドをHPLCにより分析した。

果殻のアルカロイド含量の方が、茎のアルカロイド含量よりも高かった。また、頂生果殻のアルカロイド含量よりも分枝果殻のアルカロイド含量の方が高く、果殻の主アルカロイドはモルヒネであった。頂生果殻のアルカロイド含量およびその変動は、秋播きおよび春播き間で大きな違いは認められなかったが、秋播き栽培株の分枝果殻のアルカロイド含量は、春播き栽培株よりも低い傾向が認められた。春播きの分枝果殻は、最高のアルカロイド含量を示し、収穫時期が遅くなるにつれて含量が低下した。しかし、この傾向は秋播きの分枝果殻には認められなかった。

春播き栽培で、アヘン採集が植物体のアルカロイド含量に与える影響について調べた結果、アヘン採集を行わなかった株のモルヒネ含量は収穫時期の影響が認められず比較的一定であるのに対し、アヘン採集後の植物体は、果殻および茎ともにモルヒネ含量の著しい低下が認められた。

主茎果殻、分枝果殻ともにアルカロイド抽出材料として有効であり、秋播き栽培株でも春播き栽培株でも同様に使用できることが判明した。

伊豆薬用植物栽培試験場

場 長 飯 田 修

概 要

平成13年3月31日付けで圃場作業長の栗原孝吾技官が定年退職し、同年4月1日付けで井上修技官が圃場作業長として、筑波薬用植物栽培試験場から配置換えされた。平成9年8月1日から科学技術振興事業団科学技術特別研究員として当場で研究活動を行ってきた高上馬希重氏は、平成12年7月31日で任期が終了し、同年8月1日から10月31

日まで当所の協力研究員として、同年11月1日から平成13年3月31日まで当所の非常勤職員として研究を行った。

研究業務としては、厚生科学研究費補助金ヒトゲノム・遺伝子治療研究事業「薬用植物資源の種子保存法確立における研究基盤整備に関する総合的研究」において、*Curcuma*属植物の収集、保存及び利用に関する研究並びにマオウの増殖法に関する研究を行い、厚生省健康政策局研究開発振興課の委託研究である「薬用植物栽培・品質評価指針」では、センナ、マオウ、アミガサユリ、カラスビシャク及びオオツヅラフジの栽培試験を行い、センナとマオウの栽培指針を作成した。さらに厚生省医薬安全局麻薬課の委託研究「けしの直接抽出法に関する研究」を行った。

施設整備関係では、国有財産管理のため、当敷地面積の確定作業を測量業者に委託した。登記簿上の敷地面積は7,827.10㎡であったが、実測の結果7,713.07㎡であり、114.03㎡の減少となった。この原因は、登記簿の誤記や境界線の変更などによるものであった。また昭和58年に青野川河川改修工事に伴い厚生省から建設省に所管換された区域内に、厚生省所有地がまだ一地番残っているのが判明し、改めて所管換を行うこととなった。なお、実測面積の中には、その面積3.30㎡が含まれている。

上記結果に基づき隣接地との境界確定を行い、平成13年度に登記を行う予定である。

業務成績

1. 種子交換

採種	191種（筑波試験場へ送付）	
内訳	野生植物	104種
	標本植物	85種
	温室植物	2種
受入	36件	143種
分譲	17件	27種

2. 薬用植物の自生地調査

伊豆半島各地の野生植物の植生調査、とくに今年度は伊豆半島南部における、エゴマとレモンエゴマの分布及び変異について重点的に調査した。

研究業績

1. *Curcuma*属植物の収集、保存及び利用に関する研究

*Curcuma*属植物の種の特性を明らかにするため、伊豆、種子島及び筑波の各試験場で保存されている70系統を用い、それらを2分し伊豆及び種子島試験場でそれぞれ栽培し、試験に供した。伊豆試験場では、外部形態の観察、生産性の調査及びDNA解析を行った。

地上部及び地下部の外部形態は系統により異なり、根茎内部の色が種の特性を示す最も重要な指標形質であった。70系統の中には種名が不明なものが多数あり、また種内変異と思われる系統があり、外部形態のみから種名を特定することは困難であった。SSCP及びAFLP解析によるDNA分析から種の特定を検討した結果、典型的な種を区分することは可能で

あったが、種間あるいは種内変異を明確に特定するまでには至らなかった。

2. マオウの増殖法について

前年度にマオウの挿し木について検討したが、活着が極めて悪く有効な増殖法ではなかった。そこで、地上茎に根を付けた「根挿し法」を用い、植え付け時期を検討した。

植え付けは2月17日、3月10,23日、4月6,21日、5月2,16日、6月2,16日、7月10日、9月21日、10月20日に行った。9月13日に7月植え付け分までの生育状況を調査した結果、根挿し苗の活着率は5月16日が最も高く、次いで4月6日、3月23日であった。6月16日植えでは活着率が極めて低く、7月10日植えでは全て活着せず枯死した。また苗の生長の程度は、3月10日から4月6日植えで大苗の割合が高かった。春期に根挿しした苗を当年秋に定植する場合、植え付けの適期は3月下旬から4月上旬と判定した。

3. けしの直接抽出法に関する研究

1) けし殻の収穫期、2) けし殻収穫後の乾燥法、及び3) 生育周囲環境とけし殻中のモルヒネ含量の関係について検討した。

1) について、開花後10日、14日、20日、25日、32日に収穫したけし殻（果梗30cmを含む）中のモルヒネ含量は、開花後14日が最も高く0.289%であった。けし殻乾燥重量は開花後25日が最も大きく、モルヒネ含量とけし殻重量を積算して求めたモルヒネ収量は、開花後20日が最も多くなる結果を得た。

2) では、けし殻収穫直後に60℃温風乾燥、収穫後屋外で1週間乾燥後60℃で乾燥、及び収穫後黒ビニール袋内で室内放置5日間後60℃で乾燥の3区を設けた。けし殻中のモルヒネ含量は、収穫後1週間屋外乾燥した区が最も高く0.332%であった。けし殻乾燥重量は、収穫直後60℃乾燥区が最も大きかった。けし殻収穫後の乾燥処理の違いは重量の変化にみられ、けし殻中のモルヒネ含量には影響を及ぼさなかった。

3) では、けしに対する高温、多湿条件が、けし殻中のモルヒネ含量に及ぼす影響を検討するため、生育中の植物体を透明ビニールで被覆した。処理は、けし殻の収穫前3日間、2日間及び1日間行い、併せて無処理区を設けた。その結果、けし殻中のモルヒネ含量は、被覆1日区が最も高く0.308%であったが、各処理間の差はほとんどみられなかった。けし殻乾燥重量は被覆期間が長くなるほど小さかった。このように、けし殻重量及びモルヒネ含量におけるビニール被覆処理の有効性はほとんどみられず、それゆえ高温、多湿条件は、けし殻中のモルヒネ含量に対し有益な生育環境にはならなかった。

和歌山薬用植物栽培試験場

場 長 関 田 節 子
前場長事務取扱 三 瀬 勝 利

概 要

人事関係では、平成 13 年 3 月 31 日付けで三瀬事務取扱場長、酒井主任研究員が退職した。同年 4 月 1 日付けで筑波薬用植物栽培試験場関田場長が和歌山薬用植物栽培試験場長に併任した。また、出納員としては大阪支所の中島一登会計課長補佐、支出負担行為事務補助として谷本薬品試験部室長が任に就いた。

施設関係では、南側圃場にフェンス設置の決定を受け予備作業として測量と境界確定を行った。その結果、一部、境界線を超えて当場の建造物があることが確認された。

フェンス本工事は、平成 12 年 12 月に着工し、13 年 1 月に完成した。フェンス設置に併せて案内表示板を設置した。室内関係では、照明器具の PCB 使用状況調査にともない 2 カ所の取り替えを行った。本年度は、台風の被害もなく特に修繕を必要とすることはなかったが、作業舎の老朽化が進んでいる旨の報告を行った。当地では、野焼きによる消却が禁止されているため、昨年度に引き続き、除草した草や剪定した樹木の枝などを業者により廃棄処理した。

研究関係では、厚生省研究開発振興課の委託研究である薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する調査を行い、『オオバコ』の報告書案を作成した。平成 12 年 9 月の生薬学会では『絡石藤』を、同 12 月の生薬分析シンポジウムでは『ハッカ』を、平成 13 年 3 月の薬学会では『オオバコ』をテーマとして研究報告を行った。

備品については、スキャナープリンター、CD/RW を購入し、薬用植物情報の電子化の試みを始めた。また、人工気象器を購入し、貯蔵種子の発芽についてのデータ収集を開始した。気象関係では、台風の被害はなく、幾分暖冬傾向が見られた。

業務成績

1. 種子(種苗)交換業務

採種	82 種	(筑波試験場に送付)
導入	56 件	58 種
分譲	10 件	28 種

2. 指導業務

見学者は、年間で 124 名余り (23 件) を数えた。農業関係者の見学もあり、スライドや実物を利用して薬用植物の流通などについて 2 時間程度の講義を行った。また、和歌山県(県緑化センター, 45 名) や田辺営林署(営林署, 25 名) の依頼で 3 時間程度の講演および質問会を行った。

電話等 (E-mail を含む) による、植物の利用 (13 件)、栽培 (14 件) に関する問合せに対応し、地区のイベントに際

しては薬用植物 (10 種) の鉢植えを貸し出した。

酒井主任研究員は、わかやま地域産業総合支援機構支援会議幹事会幹事の委嘱を受けて幹事会に参加した。また生薬分析シンポジウムのプログラム事務局委員、生薬学会関西支部委員の委嘱を受け、委員会に参加した。

研究業績

1. 薬用植物栽培・品質評価指針に関する研究

オオバコは、重要な日本の民間薬であり、局方生薬として、全草 (シャゼンソウ)、種子 (シャゼンシ) が収載されている。日本各地に自生している植物であるが、近年、帰化植物のセイヨウオオバコとの生育地争いが見られるようになった。また、中国では、近縁種の植物も利用していることから、輸入品の中には異なる基原のものも含まれる可能性があり、品質維持のためには国内生産が必要と思われる。そこで、栽培指針の品目として、栽培研究に着手した。オオバコは、種子の発芽に光を必要とするため、播種後に覆土をした場合、発芽しないこともある。よって、予め育苗し、定植する方法での生産増殖を提案することとした。また、遮光栽培実験の結果、弱い遮光条件では生育が旺盛であることが明らかになったが、成分含量がやや低下することから、遮光の必要性はなく、生育のためには十分灌水することとした。(薬学会、栽培指針 Part 10 原稿案を提出)

2. 絡石藤の市場品について

漢薬『絡石藤』の市場品には、基原の異なる数種の植物が使われていると思われるので、その顕微鏡鑑定および成分鑑定を行った。中国薬典ではタイワンテイカカズラ (*Trachelosperum jasminoides* Lem.) の茎葉が記載されており、上海、南京、安国、天津での市場品はこれに一致した。台湾、ハルピン市場品は、オオイタビ (*Ficus pumila* L.)、瀋陽市場品は前述両種の混合、香港、シンガポール市場品は、シラタマカズラ (*Psychotria serpens* L.) を基原としていることを明らかにした。(生薬学会)

3. ハッカについて

ハッカは、薬用および香辛料として古くから利用され、北海道、岡山県を中心に栽培、品種改良が進められてきた。現在も国内生産されているが、多くは香料として利用されている。ハッカは交雑によって多くの品種が作り出されており、特に生薬としての品種は存在しない。一般には和種ハッカが薬用として利用されており、中国、インドなどからの輸入に依存している現状である。セイヨウハッカ、スペアミントなど、香料としての品種も多く日本に輸入されていることから、生薬ハッカという観点で市場品の検討を行った。セイヨウハッカ、スペアミントは成分的に容易に和種ハッカとの区別が可能であることを明らかにした。また、和種ハッカであっても、産地により収穫調整の方法の違いから成分含量に大きな違いが認められた。灰分の値が高く局方不適となる商品 (香料として流通していたもの) も認められた。(生薬分析シンポジウム)

種子島薬用植物栽培試験場

場 長 香 月 茂 樹

概 要

施設環境整備として、鹿児島県熊毛支庁土木課の発注により、種子島空港に面し航空法に抵触する防風林の部分伐採等を実施した。工期は平成12年6月～11月、面積約1.8ha行い、窪地で風が当たりにくい一部については将来のことを考慮し、伐根し圃場を新設した。農具庫の老朽化に伴い外壁塗装工事を平成13年3月実施した。

備品として実体顕微鏡システムを購入した。

研究関係では薬用植物栽培・品質評価指針作成に関する栽培試験を実施し、「ウツボグサ」に関する原案を提出した。厚生省麻薬課の委託研究である「ケシ直接抽出法に関する研究」などを実施した。

平成12年5月25日、NHKT「情報スタジオかごしまVふるさと発信」の番組で「種子島の薬用植物研究」という内容で種子島試験場が紹介された。

平成13年2月26日、造成中の圃場において世界最小のヘビ類であるメクラヘビ(全長20cm以下、重量数g以内)を種子島で初めて発見・捕獲し、3月5日の南日本新聞に掲載された。その後、3頭(2頭は生体)捕獲した。

気象面では、梅雨の期間は6月3日から7月14日の42日間で、総降雨量は664.5mmであった。台風の接近・通過は1個あり、内容は下記のとおりである。被害は栽培植物・樹木に生じただけで軽微であり、特に施設への被害はなかった。

7月27日～8月2日 6号

最大瞬間風速22.0 m/s・総降雨量188.0 mm

業務成績

1. 種子交換

採種 426種(筑波試験場へ送付)

内訳 野生種 279種

栽培種 147種

露地 145種

温室 2種

受入 54件 104種

分譲 68件 254種

2. 指導業務

見学者 63件 256名以上

問い合わせ件数は36件以上あり、内訳(重複あり)は種苗の入手法15、栽培法9、植物鑑定4、薬効・用法3、その他(地域振興、薬用植物の自生地、販売先など)9件であった。

平成12年6月、鹿児島県薬務課・県警から捜査対象植物の鑑定依頼があり、アサと同定した。

研究業績

1. ケシの直接抽出法に関する研究

開花期の施肥効果に関する研究を実施した。

1993年伊豆試験場より導入した「一貫種」の継代栽培した1999年産種子を、1月14日に播種した。肥料条件は基肥として窒素、リン酸、加里を成分量でそれぞれ4.68 kg/10a、苦土石灰200 kgを施用した。追肥の形で開花最盛期に尿素(窒素全量46.0%)26.1 kgを条間に施用した。あへんは5月18日、21日、24日に切傷し、翌日収穫した。果殻は5月23日に収穫した。

あへんのアルカロイド含量はモルヒネ、コデイン、パパペリン、ノスカピンについては2回目に、テバインは1回目に増加が顕著であった。果殻のアルカロイドは処理日当日のものに増加がみられたが、その前後に差異は認められなかった。

2. 薬用植物の品質評価法に関する研究

1) ヒキオコシの発芽適温に関する試験を実施した。1962年に和歌山試験場より導入し栽培してきた個体より、1999年秋に採種したものを使用した。アクリル製透明容器に、濾紙を2枚重ね、蒸留水にて飽和状態としたその上に静置した。照明は恒温培養庫内中央で約10,000lx、12時間照明とした。温度は15～35℃で、5℃刻みに設定し、昼夜間の温度差は設けなかった。発芽率は非常に良好で、また発芽期間も短く、全温度処理区で9日目には95%以上を示した。発芽は早く、25℃以上では翌々日から、15℃でも6日目には始まった。形態の差異は多少見られたものの、極端なものではなかった。

ヒキオコシの挿し木・種子繁殖の2年目、株分けによる1年目の育成状況を観察した。夏は7月4日、秋は10月11日に収穫した。いずれの繁殖法も、収量は夏に多く、秋にはやや減少した。生乾比は夏より秋に高くなった。株分け苗の活着は100%で、その後の生育は挿し木・種子繁殖以上に揃っていた。風により折損・倒伏などが生じ、防風対策なくしては栽培は困難と思われた。

2) ウツボグサの株分けによる栽培試験を実施した。1992年島内自生株を採取し、株分けにより繁殖を行っていたもの。肥料は10a当たり、基肥として堆肥300 kg、窒素、リン酸、加里を成分量でそれぞれ3 kgを全面に施した。追肥はハイポネックス1000倍液を春2度施した。栽植密度は20×20 cmとした。この栽植密度では比較的早い時期より過密状態となった。こぼれ種による幼苗が初冬にはかなりみられた。栄養繁殖によるためか、開花数に比べ、結実歩合が非常に悪かった。10a当たりの収量(花穂)は、生体重で350 kg、乾物重で75 kgが期待できた。花穂100個の重量は生体重で約48.8 g、乾物量で10.6 gで、乾燥歩留まりは21.7%であった。

3. 野生・未栽培種の栽培化に関する研究

アカネスイセンの栽培では、開花したごく一部が結実し、播種した結果、翌年に開花した。このことから、実生による

育種が国内で可能なことが示唆された。

4. 植物資源の保存及び保護に関する研究

種子島試験場における現在の自生・栽培植物を同定し、その科名・学名・和名・入手先・入手状況・入手形態を調査した。また、未調査・未同定植物はあるものの174科652属948種105変種1亜種18品種157園芸品種、計1434点について明らかにした。温帯性植物：ウメ、モモ、キキョウ、アミガサユリ、ハナスゲ、ヤマザクラ、キハダ、サンショウ、コブシ等、熱帯・亜熱帯性植物：カンラン、シナニッケイ、セイ

ロンニッケイ、トウシキミ、ハズ、ゲッキツ、ナンバンサイカチ、リュウガン、キナノヒ、アラビアコーヒーノキ、インドジャボク、クズウコン、ヤクチ、リョウキョウ、ソウズク等が露地で生育可能である。低温休眠期間が短い：自生のヤマザクラ。開花が揃わず、開花期間が長い：ソメイヨシノ。抽苔が早い：本土採種のカワラヨモギ。抽苔・開花率が低い：本土採種のトウキ。休眠がないか、極めて短い：ミシマサイコ等の日本本土とは異なった現象が見られた。